UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1961 N° 54

DES MANIFESTATIONS NEURO-PSYCHIATRIQUES DES PORPHYRIES

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en juin 1961

PAR

Jean CARRÈRE

Membres du Jury

MM.	RISER	Président
	VALDIGUIÉ	Assesseurs
	GERAUD	
	GAYRAL	
	SALVADOR	Suppléant

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, rue Ninau, 6
—
1961

RRERE (J
Les manifestati
uro-psych
s

Des manifestations Neuro-Psychiatriques des Porphyries

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546524_0072

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1961 N° 54

DES MANIFESTATIONS NEURO-PSYCHIATRIQUES DES PORPHYRIES

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en juin 1961

PAR

Jean CARRÈRE

Membres du Jury

MM. RISER	Président
VALDIGUIÉ	Assesseurs
GERAUD	
GAYRAL	
SALVADOR	Suppléant

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, rue Ninau, 6
—
1961

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM.	LAZORTHES.
ASSESSEUR		DELAS.
Doyens honoraires		GORSE. CALVET.
		LEFEBVRE.
		BRUSTIER.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.	RIBAUT.	MM. NANTA.
	VALLOIS.	DUCUING.
	CLERMONT.	TAPIE.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM.	MÉRIEL.
		GADRAT.
Clinique chirurgicale et gynécologie		FABRE (P.).
Clinique chirurgicale et du Cancer		GRIMOUD.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		VIRENQUE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		BAZEX.
Clinique des Maladies de la Tuberculose et Pathologie interne		MOREL.
Clinique des maladies des voies urinaires		LHEZ.
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL (R.).
Clinique de neurologie et psychiatrie		RISER.
Clinique obstétricale		GUILHEM.
Clinique Odonto-Stomatolog.		CADENAT (E.)
Clinique ophtalmologique		CALMETTES.
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale		CALVET.
Clinique traumatologique des membres		RIEUNAU.
Accouchement et obstétricie sociale		PONTONNIER.
Anatomie		LAZORTHES.
Anatomie appliquée		POULHÈS.
Anatomie pathologique		FABRE (J.).
Bactériologie, hygiène, médecine sociale		ANDRIEU.
Chimie biologique		VALDIGUIÉ (P.).
Electroradiologie		MARQUÈS.
Embryologie générale		BROUSSY.
Histologie		BIMES.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		DARNAUD.
Médecine légale et du Travail		PLANQUES.
Médecine Sociale		BOUNHOURE.
Parasitologie		BOUISSET.
Pathologie Chirurgicale		DAMBRIN.
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL.
Physico-Chimie		AUVERGNAT.
Physiologie		SOULA.
Physiologie appliquée et Pharmacologie		BAISSET.
Physique biologique et médicale		BUGNARD.
Propédeutique médicale		GÉRAUD.
Thérapeutique		DARDENNE.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	MM.	COULOUMA.
Pathologie médicale		LAPORTE (J.).
Bactériologie	Mme	ENJALBERT.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	MM.	LAPORTE (Y.)
Biochimie médicale		DOUSTE-BLAZY
Physique médicale		BRU.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie pathologique	MM.	BOUISSOU.
Histologie et embryologie		PLANEL.
Parasitologie		RUFFIÉ (J.)
Physiologie		MONTASTRUC

AGREGES

Pathologie médicale	MM.	MONNIER.
		RIBAUT.
		DELAUDE.
		CALAZEL.
Pathologie chirurgicale		ANJALBERT.
		FICAT.
		PASQUIÉ.
		SOUQUET.
Médecine légale		GRÈZE-ROUX.
Odontostomatologie		CADENAT (E.)
Pédiatrie		BARDIER (J.)
Rhumatologie		RUFFIÉ (R.)

AGRÉGES LIBRES

Anatomie		THOMAS.
Ophtalmologie		DÉODATI.
O.R.L.		CLAUX.
Pathologie chirurgicale		DIEULAFÉ.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie	Mme	DULUCQ-MAIRE
Chimie analytique, toxicologie et Hygiène Industrielle	MM.	BOURBON.
Chimie Pharmaceutique		BLANC.
Histoire naturelle		DELAS.
Matière médicale		VINCENT.
Pharmacie chimique et pharmacodynamie		CAUJOLLE.
Pharmacie galénique		STANISLAS.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie	M.	COUTURIER.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences naturelles	Mlle	MEYNIER.
—	M.	ROUX.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie	MM.	BREUILLAUD
Sciences physiques		PITET.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal	M.	ROCHE.
Secrétaire	Mme	LAFFONT.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE, A MA MERE

En bien faible témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A LA MEMOIRE DE MON BEAU-PERE

A MA BELLE-MERE

Avec tout mon attachement.

A MON EPOUSE

En hommage affectueux à la grandeur d'âme avec laquelle tu as accepté si humblement tant de sacrifices.

A MON BEAU-FRERE ET A MES BELLES-SŒURS

A MES FILLEULES

A MA FAMILLE

AU REVEREND PERE ARBELLOT

A MES AMIS.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR RISER

Professeur de Clinique Neurologique
Membre Correspondant National de l'Académie de Médecine
Membre Honoraire de la Société Française de Neurologie
Commandeur de la Légion d'Honneur
Médaillé Militaire

Vous nous avez fait l'honneur de nous accepter pendant un an dans votre Service. Nous sommes particulièrement heureux d'avoir pu bénéficier de votre précieux enseignement, de votre grande expérience humaine et de votre aide. Veuillez trouver ici, l'expression de notre respectueuse et très profonde reconnaissance.

À notre Jury de Thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR VALDIGUIE

Professeur de Chimie Biologique à la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Nous vous assurons de notre profond respect. Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance pour votre enseignement et pour l'excellent accueil que vous nous avez toujours réservé.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GERAUD

Professeur de Propédeutique Médicale.
Médecin des Hôpitaux
Membre Titulaire de la Société Française de Neurologie

Nous sommes heureux de vous exprimer notre profonde gratitude pour votre enseignement et pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail.

MONSIEUR LE DOCTEUR GAYRAL

Chargé de Cours à la Faculté de Médecine,
à la Faculté de Sciences et à la Faculté des Lettres
Médecin-Chef des Hôpitaux Psychiatriques
Membre Associé de la Société Française de Neurologie

Vous avez offert à notre foyer une aide efficace pleine de sollicitude et de bonté. Daignez trouver ici le témoignage de notre très grande considération.

MONSIEUR LE DOCTEUR SALVADOR

Médecin Dermato-Vénérologue des Hôpitaux
Chargé de cours à la Faculté

Nous le remercions d'avoir bien voulu faire partie de notre Jury de Thèse.

A MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE.

A MES MAITRES ET AMIS
DE LA CLINIQUE NEUROLOGIQUE

A MES CAMARDES
DE LA FACULTE

Nous remercions particulièrement M. le Docteur HURON, Professeur à la Faculté des Sciences, M. le Professeur agrégé GREZES-RUEFF, Monsieur le Docteur KARKOUS, Chef de Clinique-Adjoint et M^lle^ VELUT, Assistante de Psychologie pour leur participation dans ce travail ainsi que Mademoiselle SALLES, première Laborantine de la Clinique neurologique.

PREMIERE PARTIE

Introduction

La grande variété des manifestations cliniques survenant au cours des porphyries idiopathiques, d'ordre surtout abdominal et neuro-psychiatrique dans les formes aiguës, fit jusqu'à ces dernières années paradoxalement méconnaître souvent cette affection. Si les ressources thérapeutiques restent encore minimes, des précisions d'ordre génétique, chimique ou anatomo-pathologique, une meilleure connaissance clinique ont permis un diagnostic aisé. L'étiologie et la pathogénie sont encore mystérieuses.

Les porphyries, bien étudiées du point de vue neurologique ont jusqu'ici été peu envisagées sous l'angle purement psychiatrique. Une telle considération pose le problème du caractère, voire de la réalité des manifestations psychiatriques secondaires à ce trouble métabolique pigmentaire.

Les psychonévroses des porphyriques sont-elles dues à l'affection ou bien sont-elles le résultat d'un pur hasard, d'une prédisposition ? Ont-elles une corrélation avec la personnalité antérieure ou avec un terrain névropathique de base ?

M. le Docteur GAYRAL nous a confié l'étude de ces questions si intéressantes, a dirigé ce travail et a bien voulu nous éclairer de ses précieux conseils.

Historique

1° Les *connaissances générales* relatives aux porphyries se répartissent en deux périodes :

— Vers la moitié du XVIII[e] siècle, SCHERRER montre que l'hémoglobine, sous l'action de l'acide sulfurique, donne un pigment rouge. HOPPER, SELYER, deux chimistes, étudient en 1871 certaines propriétés de ce pigment, qu'ils dénomment hématoporphyrine. BAUMSTARK (1874) trouve cette substance dans les urines d'un lépreux, STOCKVIS dans celles d'un malade traité par le sulfonal.

GARROD en 1892 étudie les conditions d'apparition et de détection de l'hématoporphyrine.

— Au début du XIX[e] siècle, les porphyries deviennent une entité clinique. GUNTHER (1911) pressent leur origine constitutionnelle, propose une classification, décrit la forme congénitale.

HANS FISCHER montre que l'hématoporphyrine (1915) est en fait un produit de laboratoire et découvre dans les urines des malades l'uroporphyrine et la coproporphyrine.

Par la suite, de nombreux auteurs (bibliographie) accumulent les observations. Celles de WALDENSTROM s'imposent actuellement.

2° *Au point de vue psychiatrique,* RANKING et PARDINGTON en 1890 signalent les premiers une démence chez une femme présentant des crises abdominales douloureuses et émettant des urines rouge foncé.

— En 1891, COPEMAN note la constance de troubles névrotiques graves accompagnant l'élimination de pigments porphyriques anormaux. CAMPBELLS fait une constatation analogue.

— GUNTHER en 1911 insiste sur les périodes de tension nerveuse de ces malades, confondues souvent avec des épisodes névrotiques ou psychotiques.

— WALDENSTROM en 1938 accorde aux troubles mentaux (20 cas sur 150 malades) un rôle prépondérant dans le diagnostic des porphyries aiguës intermittentes. Il décrit des formes variées, catatoniques, névrotiques, hystériques, neurasthéniques et psychotiques.

— MARKOVITZ note que les troubles mentaux sont les éléments précurseurs dans 15 % de ses observations.

Les premières publications d'ordre psychiatrique remontent à 1945 avec NATHAN ROTH.

MARCHAND et DE AJURIAGUERRA en 1949 insistent sur le rôle déclenchant des traumatismes affectifs.

En 1950, GARCIN et LAPRESLE, BONDUELLE, publient des études neuro-psychiatriques, suivis en 1959 par DURET-COSYNS et RL. DURET, en France, par OLMSTEAD (1953), ROTH et PAREDES (1959) en Amérique.

Aspect biochimique

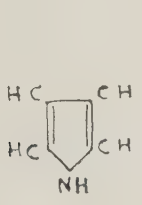
Maladies rares, à étiologie inconnue, autonomes, avec épisodes aigus, les porphyries sont liées à un trouble souvent familial et héréditaire du métabolisme des composés pyrroliques. Elles font partie avec les myoglobinuries des pigmenturies paroxystiques non hémoglobiniques.

1° *Structure* :

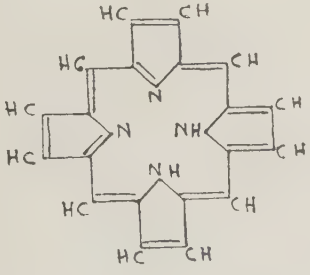
Les porphyrines résultent de la réunion de quatre molécules de pyrrol en un cycle fermé. Cet ensemble de base forme un noyau porphyrine, inexistant dans la nature, obtenu « in vitro » par FISHER.

Suivant les groupements, disposés sur des chaînes latérales substituées aux H pyrroliques, quatre type d'isomères I, II, III, IV se définissent.

Les isomères I et III existent seuls dans l'organisme sans possibilité de transformation mutuelle.



Pyrrol



Porphyrine

2° *Composés porphyriques* :

Ces pigments tirent leur importance du fait qu'ils peuvent fixer les métaux lourds et rentrer dans la constitution des principaux ferments respiratoires métallo-pyrroliques :

chlorophylle des plantes, cruorine des invertébrés. Chez les vertébrés, citons parmi les composés porphyriques ou hémines la myoglobine, les catalases, les peroxydases et le cytochrome.

3° *Localisation :*

A l'état physiologique, seules les coproporphyrines peuvent être dosées dans les hématies, urines, bile et matières fécales. La présence d'uroporphyrine ou de porphobilinogène dans les urines traduit un état pathologique.

4° *Origine :*

Un défaut de l'anabolisme de l'hème ou des autres composés tétrapyrroliques peut expliquer cette présence insolite. L'hème vient d'une molécule simple d'acide acétique, passe par quelques intermédiaires, étudiés par SHEMIN grâce aux isotopes radioactifs.

L'acétate se transforme en succinate (par cycle citrique) :

$$CH_3 - COOH \rightarrow COOH - CH_2 - CH_2 - CO_2 \text{ Succinyl Coenzyme A}$$

Le succinate réagit sur le glycocolle :

$$COOH - CH_2 - CH_2 - COOH + NH_2 - CH_2 - COOH$$

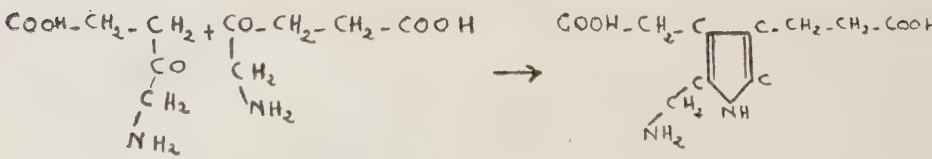
$$\rightarrow COOH - CH_2 - CH_2 - CO - \underset{\displaystyle COOH}{\overset{\displaystyle NH_2}{\overset{|}{\underset{|}{CH}}}}$$

acide α amino β céto adipique

Par décarboxylation, cet acide donne l'acide delta amino lévulinique.

$$COOH - CH_2 - CH_2 - CO - CH_2 - NH_2$$

Par condensation de deux molécules, élimination de deux molécules d'eau et cyclisation le porphobilinogène se forme.



Le porphobilinogène a deux devenirs indépendants :

Porphobilinogène

$$1)\ \xrightarrow{A}\ \text{uroporphyrine III}\ \xrightarrow{C}\ \text{coproporphyrine III}$$

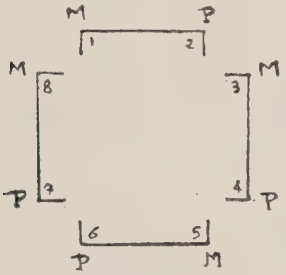
$$\xrightarrow{D}\ \text{protoporphyrine III}\ \rightarrow\ \text{Héme}$$

$$2)\ \xrightarrow{B}\ \text{uroporphyrine I}\ \rightarrow\ \text{coproporphyrine I}$$

Suivant que l'inhibition se manifeste aux stades A, B, C, D, les urines renferment des corps différents. Ce fait sera envisagé à nouveau au cours de la classification.

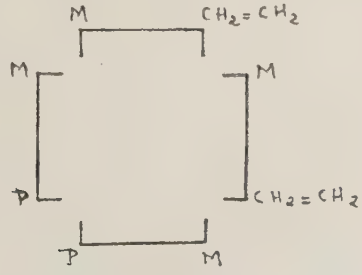
La condensation de quatre noyaux pyrrols avec fermeture d'un cycle, aboutit à *l'uroporphyrine* I ou III. Le mécanisme biologique de ce processus n'est pas encore expliqué avec certitude.

Par décarboxylation du groupement acétyl, les uroporphyrines se transforment en *coproporphyrines*.



P groupement propanoïque
M groupement méthyl

Un phénomène d'oxydation et de décarboxylation, en transformant deux groupements propanoïques (2 et 4) en vinyles, crée les protoporphyrines.



Dans les *porphyries essentielles*, le trouble du métabolisme est identifié par une excrétion urinaire, jamais retrouvée chez l'individu normal, des uroporphyrines I et III et du porphobilinogène. Ces corps sont différents des coproporphy-

rines détectées au cours des *porphyrinuries symptomatiques*, hémopathies (leucoses, Biermer, anémies hémolytiques), maladies infectieuses, affections hépato-biliaires avec atteinte parenchymateuse, avitaminoses, intoxications (sulfonal, trional, sulfamide, gardénal, quinine, histamine, pyramidon, salvarsan) et surtout au cours du saturnisme.

Ces pigments qui ont, par ailleurs, un pouvoir de photosensibilisation, colorent classiquement les urines en rouge brun, ou en noir. Les urines des porphyriques peuvent être claires lors de l'émission ; l'exposition à la lumière donne leur teinte caractéristique, surtout si elles renferment du porphobilinogène. Pour rechercher les porphyrines, il faut les protéger de la lumière.

La seule coloration des urines est un moyen bien infidèle de diagnostic. Le porphobilinogène est incolore ; pour le transformer en porphyrines colorées, il faut acidifier les urines et les faire bouillir pendant dix minutes (WALDENSTROM) ou bien les maintenir au bain-marie bouillant pendant trente minutes (BENARD et GAJDOS).

Cette méthode qui paraît spécifique est cependant insuffisante ; elle doit être contrôlée par la recherche du porphobilinogène caractéristique.

Les coproporphyrines et les uroporphyrines sont décélées par le point de fusion de leurs esters méthyliques. Un dosage des pigments peut être effectué.

Hérédité

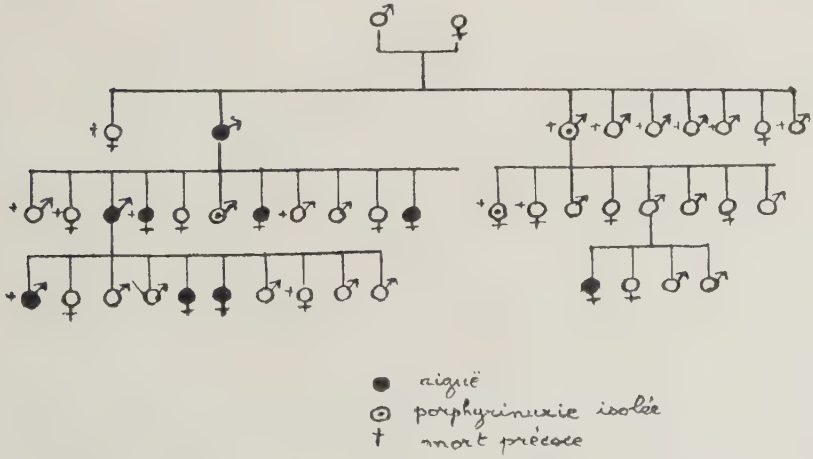
Du point de vue héréditaire, il semble qu'on puisse envisager deux grands types de porphyries transmissibles.

— La porphyrie idiopathique à formes aiguës et latentes ;

— La porphyrie congénitale ou maladie de GUNTHER.

1° L'analyse des pedigrees dans les familles des porphyriques *du premier groupe* a permis de prouver la transmission héréditaire. Une statistique d'envergure menée par WALDENSTROM fit apparaître le « grand rôle joué par l'hérédité dans l'établissement de la *porphyrie aiguë intermittente* ».

Considérons un pedigree très significatif recueilli par cet auteur et reproduit ci-dessous.



Dans la deuxième génération, porphyries aiguës et latentes apparaissent à la fois. Il est classique d'expliquer cette

constatation par une pénétrance faible du gène responsable de la maladie.

L'apparition de ce trouble du métabolisme dans plusieurs générations successives, porte à penser qu'il s'agit d'une hérédité dominante. D'ailleurs, la transmission récessive est caractérisée sur le plan pratique par l'augmentation du pourcentage des enfants tarés nés de parents consanguins. Or, WALDENSTROM a constaté que la maladie apparaît avec la même fréquence chez les enfants issus de mariages consanguins, que chez ceux dont les géniteurs sont sans lien de parenté. U. PFANDER pense que la forme grave de la porphyrie est l'expression d'un état homozygote, un gène pathologique provenant du père, l'autre de la mère.

Dans le cas de la porphyrie latente, sans manifestation clinique, l'individu taré n'aurait reçu qu'un seul gène pathologique de l'un de ses parents (état hétérozygote).

2° Dans les 86 membres de quatorze familles du *second groupe* envisagé, TURNER a compté trente cas de *porphyrie congénitale*. On constate alors une fréquente consanguinité des parents. Ce fait permet de croire à une transmission sur le mode récessif.

WALDENSTROM a rapporté onze cas de porphyrie transmise du père au fils. Ceci prouve que le gène conditionnant la maladie n'est pas porté par le chromosone sexuel. Ce chromosome venant de la mère, une hérédité liée au sexe est exclue.

Les recherches entreprises dans la famille de deux de nos malades décédées au cours de formes aiguës confirment ces résultats. Dans le premier cas (obs. n° 2), la grand-mère et les quatre enfants avaient tous des uroporphyrines dans les urines. Dans le second cas (obs. n° 3), les trois enfants ont tous des porphyrines avec prédominance du porphobilinogène.

A côté des deux formes précédemment décrites, une place spéciale doit être réservée à la porphyrie exclusivement cutanée et à la forme mixte, considérée souvent comme lien entre les précédentes.

3° Du point de vue génétique, WALDENSTROM pense que la position de la *porphyrie mixte* est toujours mal définie. Cette affection semble présenter un hérédité dominante (obs. n^{os} 8 et 9).

4° Par contre, les études généalogiques montrent qu'il n'existe aucune transmission héréditaire pour les *formes cutanées tardives*. L'alcoolisme serait, pour certains auteurs, un important facteur d'association. WALDENSTROM rapporte l'observation d'un malade atteint d'une tumeur primitive du foie, excrétant des porphyrines urinaires en quantité anormale. Le syndrome disparaît après ablation de la tumeur. SCHMID signale le cas d'une épidémie massive de porphyries cutanées en Turquie, due à l'ingestion de blé traité par un fongicide à base d'hexachlorobenzène. Ce corps, administré à un rat, crée une porphyrie. Cette expérience constitue « la première démonstration directe, non équivoque », qu'une porphyrie peut être acquise par un homme sans anomalie génétique du métabolisme des porphyrines.

5° D'autres troubles métaboliquese, transmissibles par hérédité sont comparables à celui des porphyries ; parmi les plus dignes d'intérêt, on retrouve l'oligophrénie phényl-pyruvique, la galactosémie, les maladies glycogéniques, la maladie de WILSON, l'alcaptonurie, la cystinurie, la méthémoglobinémie idiopathique. *Au cours de ces maladies, le système nerveux est frappé électivement.*

La forme avec manifestations cutanées entre, par ailleurs, en corrélation avec l'épidermolyse bulleuse polydysplasique où les troubles névropathiques sont fréquents d'après BRASSEUR.

Classification

Partant de ces considérations biochimiques, génétiques et cliniques, WALDENSTROM a proposé une classification universellement acceptée.

Il distingue les *porphyries,* maladie où la présence d'uroporphyrines et de porphobilinogène est la caractéristique majeure, et les *porphyrinuries,* simples symptômes secondaires à diverses causes, qui sont en fait des coproporphyrinuries.

Les porphyries sont elles-mêmes divisées en quatre groupes :

a) *La porphyrie chronique congénitale ou maladie de GUNTHER* rare, transmise, comme il a été déjà dit, selon le mode récessif, apparaît surtout chez le jeune enfant. Sa symptomatologie est purement cutanée à type de photosensibilité. Elle se caractérise par une anémie hémolytique, par une hépatosplénomégalie, par la présence dans les urines d'uroporphyrines du type I, et par l'absence de porphobilinogène, (inhibition au stade A et B du schéma évoquant le devenir du porphobilinogène) ;

b) *La porphyrie aiguë intermittente* se manifeste vers trente ans ; elle est fréquente, évolue par accès avec des troubles digestifs, neurologiques et psychiques. *La forme latente* est trouvée chez les collatéraux. Les urines contiennent du porphobilinogène, des uroporphyrines I et III, des coproporphyrines I et III, (inhibition au stade C) ;

c) *La porphyrie mixte* est une forme cliniquement intermédiaire, génétiquement semblable à la précédente. Les lésions cutanées de photosensibilité peuvent être exclusives ou au contraire s'accompagner d'une symptomatologie abdo-

minale et nerveuse. Les uroporphyrines I prédominent. Le porphobilinogène est inconstant ;

d) *Les porphyries cutanées,* affections chroniques, non familiales, d'apparition *tardive,* purement dermatologiques, sont sans manifestation viscérale ou nerveuse. Les urines contiennent l'uroporphyrine en assez grande quantité. Le porphobilinogène est pratiquement absent.

WATSON en 1951 a proposé une nouvelle classification issue de considérations anatomo-pathologiques et adoptée aux Etats-Unis. L'auteur, après avoir pratiqué des biopsies hépatiques et sternales chez ses malades, divise les porphyries en deux classes :

a) Les porphyries *érythropoïétiques,* forme de GUNTHER ;

b) Les porphyries *hépatiques* subdivisées elles-mêmes en formes aiguë intermittente, mixte et cutanée tardive.

Etiologie générale

Maladies rares, parce que méconnues, affirment PETRIE et FERRAT-MARTON, les porphyries se voient surtout classiquement chez la femme (WALDENSTROM 61 % de femmes, GARCIN 7 femmes sur 8 malades). Elles sont exceptionnelles dans la race noire (SCHWARZ-MOULTON). La maladie se manifeste habituellement entre 20 et 45 ans. Pour WALDENSTROM, dix et soixante-quinze ans sont les limites extrêmes. MARKOVITZ constate 52 % des cas entre 20 et 30 ans, 30 % des cas entre 30 et 40 ans. Chez l'enfant, ROTHMAN (1926) a relevé un cas à l'âge de 3 ans, LAPRESLE cinq cas.

L'affection peut se voir également chez les bovins et le porc (FOURIE en 1936, CHARTON en 1953). Mais le même trouble de la porphyrogénèse existe à l'état normal chez l'écureuil Sciurus Niger (TURNER, 1937). Elle est rencontrée le plus souvent dans les pays scandinaves, riches en métaux lourds, dans certaines vallées.

Parmi les agents déclenchant des crises, on a noté souvent un choc émotif (obs. n° 8), le froid (CARROT) (obs. n° 4), un voyage, un accouchement, la possibilité d'une influence endocrinienne (progestérone), les périodes menstruelles, l'éthylisme, l'absorption de somnifères, de barbituriques, de médicaments (diurétiques mercuriels, pyramidon, sulfamides).

Ce dernier point a permis à WALDENSTROM de démontrer que beaucoup de porphyries toxiques sont, en fait, des porphyries latentes déclenchées par l'absorption de médicaments.

Formes cliniques et évolutives

Les manifestations cliniques des porphyries peuvent se diviser en deux rubriques :

a) Les formes *EXTRA NEURO-PSYCHIQUES*, comprenant un syndrome abdominal, urinaire et des associations ;

b) Les *MANIFESTATIONS NERVEUSES*, faites de troubles psychiques et de paralysies de type périphérique.

Les crises apparaissent souvent par un début brusque et peuvent se répéter pendant une période imprévisible à intervalles variables.

L'intrication ou la succession de ces accidents caractérise la maladie. Parfois identiques, les attaques, revêtent ultérieurement l'aspect d'une paralysie, d'un trouble mental ou digestif.

Dans l'intervalle des crises, il est fréquent de constater une réversibilité ou pour le moins un amendement important des accidents. L'évolution de ces poussées peut s'arrêter et faire place à une forme latente caractérisée exclusiment par l'excrétion de porphobilinogène et d'uroporphyrines. Cette latence précède également l'éruption des accidents et se voit, comme nous l'avons déjà signalé, dans la famille des porphyriques.

FORMES EXTRA-PSYCHIQUES

1° *Le Syndrome digestif.*

Les symptômes digestifs apparaissent très souvent les premiers. Ils sont constitués de douleurs abdominales intenses, de vomissements abondants répétés, polymorphes, de constipation opiniâtre, remplacée parfois par une diarrhée

sanglante (WALDENSTROM, HIJMANS VAN DEN BERGH). Ce tableau, accompagné souvent de fièvre (38°), d'hyperleucocytose modérée, de tachycardie avec hypertension légère, d'anxiété, de céphalées, a pu faire évoquer une grande crise solaire, une occlusion, une pancréatite aiguë, une appendicite, une colique hépatique, une tentative d'avortement manquée.

La durée de ces crises est variable ; uniques ou répétées au cours de l'évolution de la maladie, elles sont caractérisées pratiquement par une absence de tout signe objectif à l'examen de l'abdomen. Deux exceptions ont été signalées, par ROTH et dans la thèse de PUECH.

La radiologie, dans certains cas, révèle des dilatations (BARKER,)des niveaux liquides, des spasmes serrés sur l'intestin grêle. La rémission de ces accidents est pratiquement totale en dehors des crises.

2° *Le Syndrome urinaire*

Les urines sont colorées, d'après les auteurs classiques, en rouge orange, en noir, surtout lors des crises. Ce critère n'est pas absolu, elles peuvent être claires à l'émission.

Exposées à la lumière, elles noircissent, acidifiées après chauffage au bain-marie, elles se colorent en rouge. Rappelons, sauf rares exceptions, qu'elles sont caractérisées par la présence d'uroporphyrines I et III et de porphobilinogène. Les coproporphyrines, non spécifiques, rentrent aussi dans leur composition.

L'uroporphyrine III est caractéristique de la porphyrie à manifestations nerveuses ; le taux des porphyrines dans les formes aiguës peut atteindre le milligramme et même surpasser cent milligrammes ; ce taux est très variable même au décours des crises.

L'oligurie existe très souvent à la période de début, puis cède peu à peu.

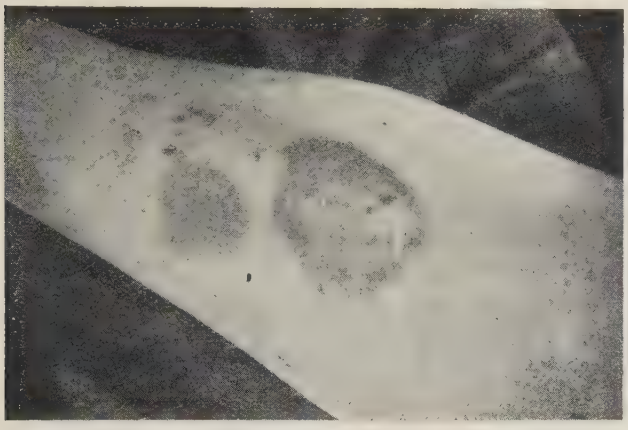
La présence d'albumine, de pus, de cylindres, une hématurie peuvent être aussi rencontrés (obs. n^{os} 1, 2).

Les formes cutanées pures sont parfois associées à un diabète sans aucune relation certainement (ROOK).

3° *Les Syndromes associés.*

Les *signes cutanées* existent avec une fréquence relative au cours et en dehors des crises.

La *pigmentation* qui varie de la teinte café au lait au noir, est pratiquement la seule manifestation cutanée des porphyries aiguës. Elle existe également d'une façon plus étendue au cours de la maladie de GUNTHER. Dans les formes chroniques, tardives ou mixtes, sa localisation est électivement la région temporo-malaire. Plus ou moins étendue, elle s'accompagne parfois d'un vitiligo (obs. n° 9).



Pigmentation cutanée (obs. 8)
Cliché du Service de Dermatologie (Docteur DUPRÉ)

L'éruption bulleuse est identique dans les formes congénitales et chroniques. Un érythème fugace, en général non prurigineux, peut précéder leur apparition qui a lieu sur les parties découvertes (mains, jambes, visage). Les bulles, en nombre variable, contiennent une sérosité parfois hématique. Au bout d'une huitaine de jours, une croûte se forme et disparaît sans laisser, au moins au début, une cicatrice. Plus tard, le tissu alentour est mortifié.

Les doigts, le pavillon de l'oreille, le nez peuvent être mutilés. Ces zones fragilisées risquent de se surinfecter. Dans les porphyries chroniques, les bulles accompagnent soit des macules atrophiques, réalisant au niveau des mains un aspect scléro-dactylique, soit des pseudokystes de miliums, fines granulations blanchâtres du volume d'une tête d'épingle, siégeant sur les doigts et la face. Dans tous les cas, la localisation des bulles, leur évolution par poussées estivales

rendent compte du rôle certain de la lumière (photosensibilisation). Ce phénomène est retrouvé dans nos deux observations n^{os} 8 et 9. Les microtraumatismes ont aussi un rôle déclenchant.

Dans le cadre de la maladie de GUNTHER, ont été décrits également des eczémas solaires, des érythèmes polymorphes, une hypertrichose (WATSON et SCHWARZ), des chéilites (BRETON), un noircissement des cheveux (WALDENSTROM), une hyperkératose, une ichtyose (PETRIE).

Les dépôts de pigments dans les os, la dentine et l'émail peuvent colorer ceux-ci en rouge.

Une *hyperleucocytose* (10 000 à 25 000 globules blancs) avec polynucléose a été notée lors des poussées (24 000 dans le cas de PETRIE, 10 200 dans notre observation).

L'anémie, les polyglobulies, sont rarissimes.

L'urée sanguine est souvent élevée au début de la poussée (obs. n^{os} 1, 2, 3, 4). Une température modérée associée peut faire évoquer une suppuration (obs. n^{os} 1, 8).

L'exploration des fonctions hépatiques a révélé dans certains cas des perturbations (NESBITT).

Le métabolisme basal peut être perturbé. *L'aménorrhée* chez les femmes est fréquente (BONDUELLE, obs. n^{os} 3, 8).

Nous avons pu constater l'existence très fréquente de fausses couches au cours des porphyries. Nous pensons que ce fait mérite d'être particulièrement souligné. Il ne s'agit pas toujours, vraisemblablement, d'un facteur déclenchant.

DEUXIEME PARTIE

Etude des manifestations neuro-psychiatriques à propos de 14 observations de Porphyries Hépatiques

Nous avons pu recueillir les observations de sept cas de porphyries intermittentes aiguës, de deux cas de formes mixtes et de cinq formes cutanées tardives.

Les recherches des porphyrines dans les urines des neuf premiers malades ou de leur famille ont toutes été effectuées dans le laboratoire de Chimie Biologique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse, sous la direction de M. le Professeur VALDIGUIÉ.

I. — PORPHYRIES AIGUES INTERMITTENTES

Les deux premières observations ont été présentées par MM. RISER, GERAUD, GAYRAL et TURNIN à la Société de Médecine, de Chirurgie et de Pharmacie de Toulouse, au cours de la séance du 27 janvier 1959.

Observation n° 1. — (2307).

Femme, 36 ans, sans antécédents - douleur abdominale aiguë, type colique néphrétique - paresthésie des quatre membres et confusion mentale brutale - quadriplégie - pigmentation diffuse des téguments - urines porto - régression des symptômes vers guérison.

Il s'agit d'une batelière de 36 ans, sans antécédents somatiques ou psychologiques. Une douleur lombaire aiguë à irradiation abdominale rappelant une crise de colique néphrétique, nécessite en juin 1957 son hospitalisation dans le Service d'Urologie. Cet épisode douloureux s'étend sur une huitaine de jours. Le bilan digestif et urinaire s'avère négatif. La malade se plaint de douleurs et de paresthésies au niveau des quatre membres. L'apparition brusque d'un syndrome de confusion mentale la conduit au Service de Neurologie.

1° L'examen révèle la persistance des douleurs abdominales avec constipation opiniâtre, une pigmentation diffuse des téguments. La température est subfébrile avec polypnée, légère hypertension à 15,9, tachycardie, azotémie à 0,95; la formule sanguine donne 10 200 globules blancs, 3 400 000 globules rouges.

2° Le syndrome neurologique est fait, au début, de douleurs diffuses des quatre membres. Ultérieurement, une quadriplégie s'installe, prédomine aux extrémités, s'accompagne d'une amyotrophie importante. Les réflexes tendineux sont abolis. La pression des masses musculaires est douloureuse. La sensibilité objective n'est pas modifiée.

3° Au point de vue psychiatrique, la malade présente des périodes de confusion vraie au cours des paroxysmes, mais

aussi des crises d'angoisse, d'inquiétude et un comportement névrotique pithiatiforme en permanence.

4° L'examen des urines, après un sondage nécessité par la rétention, montre des urines couleur porto, contenant des coproporphyrines et uroporphyrines, ainsi qu'une flore microbienne importante faite de protéus et de colibacilles.

La malade reçoit des anti-allergiques, des antiseptiques urinaires, et un traitement à la fois vitaminique (B1 - B12), hormonal (delta-cortisone) et neuroleptique sous forme de Largactil à la dose de 75 mg par jour.

L'état de la malade reste stationnaire pendant un mois. L'amyotrophie devient plus nette, une escarre fessière se forme. Insensiblement, la motricité des membres réapparaît ainsi que la perception des réflexes tendineux. Les troubles psychiques disparaissent, il en est de même pour les troubles sphinctériens. Non complètement guérie, elle se retire dans sa famille en août 1958. L'Assistante sociale de la Batellerie nous confirmait en janvier 1959 et en septembre 1960 sa guérison complète.

La malade a repris son activité avec entrain. Une fatigabilité des membres inférieurs avec quelques phénomènes douloureux persistent.

Nous retenons de la symptomatologie psychiatrique :

a) des périodes de confusion vraie au cours des paroxysmes et répétées quatre fois ;

b) un aspect pithiatique, des névralgies et des troubles anxio-respiratoires ;

c) des troubles du caractère et de l'humeur avec irritabilité et asthénie au cours de l'évolution ;

d) l'état psychique redevient normal dès la guérison.

Observation N° 2. — (2451).

Femme, 32 ans, sans antécédents, douleurs abdominales plus constipation - urée 0,95 - tableau rétention placentaire - douleurs membres - quadriplégie flasque - dépression mentale - angoisse - agitation - urines très foncées - syncope bulbaire - mort.

Elle concerne une malade de 32 ans, M^me^ V..., sans antécédents notables. En juin 1958, elle subit un curetage post-abortum. Des douleurs abdominales avec constipation opiniâtre, insomnie, pouls à 110 et métrorragie évoquent une rétention placentaire. Elle est hospitalisée à la Clinique d'Accouchements. Malgré un traitement gynécologique approprié, les douleurs abdominales persistent. L'attention est portée à la fois sur un syndrome rénal avec urée à 0,95, pyurie abondante et cylindrurie granuleuse et sur un syndrome neurologique fait de paresthésies, de douleurs au niveau des membres aboutissant à un tableau de polynévrite sensitivo-motrice.

Elle est hospitalisée dans le Service de Neuro-Psychiatrie.

On met en évidence, une quadriplégie flasque très douloureuse à la pression et à la mobilisation, une areflexie tendineuse, une amyotrophie importante ; d'autre part, une dépression mentale qui remonterait à quelques semaines et sur laquelle se greffe un état d'*angoisse* et d'agitation avec interprétation délirante à thème d'empoisonnement.

Les nerfs craniens, le fond de l'œil, le liquide céphalorachidien sont normaux. Une parésie des muscles respiratoires entraîne une respiration courte et rapide.

Les douleurs abdominales évoluent en paroxysme sur un fond continu, sans température; le troisième jour d'hospitalisation les urines apparaissent très foncées et orientent vers la recherche des uroporphyrines. Le même jour, alors que l'état restait stationnaire, la malade meurt par syncope bulbaire. Une vérification nécropsique a été effectuée. Les résultats sont exposés dans le Chapitre d'Anatomo-Pathologie (page 66).

Des examens d'urines ,pratiqués chez la mère de la défunte, et chez ses quatre enfants, ont montré la présence d'uroporphyrines.

Au point de vue psychiatrique, les renseignements fournis par le médecin de famille, le Docteur B..., montrent :

— que la mère de M^me^ V... est une psychopathe avérée, superstitieuse, « envoutant ses voisins » ;

— que M^me^ V... a été de tout temps une femme au « caractère odieux ». Durant la guerre, elle vendit ses charmes aux soldats allemands, ce qui lui valut d'être tondue à la Libération. Ethylique, insomniaque, elle engendrait des disputes permanentes dans son milieu familial, menaçant souvent d'occir son mari ou de se suicider.

Ces troubles allèrent en augmentant au cours des cinq années qui ont précédé la maladie. En particulier, cette femme, pourtant vaillante, vit soudain son activité ralentir.

Au cours des épisodes aigus, un délire se manifesta. Deux des quatre enfants sont particulièrement nerveux. L'aîné, âgé de dix ans fit lors du décès de sa mère une importante réaction anxieuse avec manifestations mystiques. Un EEG pratiqué chez ce garçon, en raison de convulsions qu'il eut dans les premières années de sa vie, est normal.

OBSERVATION N° 3. —

Femme 36 ans, pas d'antécédents - douleur abdominale plus vomissements après émotion - appendicectomie - urines brunes - parésie des deux mains - anxiété importante - aspect hystériforme - 2 séries électrochocs - amendement - tableau néphrite - douleurs abdominales - quadriplégie - rétention urinaire - urée 0,75 - aménorrhée - régression paralysies - rechute - collapsus cardio-vasculaire - mort.

M^me^ O.L..., âgée de 36 ans, est sans antécédents pathologiques

notables. En juin 1955, à la suite de difficultés d'ordre familial, elle ressent des douleurs abdominales avec vomissements. En août 1955, elle subit une appendicectomie. Les urines se colorent en brun foncé, des douleurs au niveau des jambes, une parésie transitoire de la main droite apparaissent. La guérison a lieu rapidement.

En janvier 1956, les douleurs abdominales se manifestent avec parésie des deux mains. La malade est hospitalisée dans le Service du Professeur GADRAT. Son *anxiété* est importante. En mars 1956, elle subit *une série d'électrochocs* à la Clinique du Docteur LABOUCARIE pour un état *mélancolique*. Au bout de deux mois, elle est très améliorée. En septembre 1956, elle accuse d'une façon très bruyante et spectaculaire de nouvelles crises de douleurs abdominales, avec paralysie des deux mains et forte anxiété.

Cette attitude psychasthénique avec note *hypocondriaque* fait pratiquer *une nouvelle série d'électrochocs* avec succès. Guérie, la malade reprend son activité. En décembre 1956, janvier 1957, deux autres crises analogues ont lieu. Le 23 janvier 1957, le tableau est celui d'une néphrite. La diurèse est faible, la température est à 39°, l'urée à 0,55 g par litre. La survenue d'un état confusionnel nécessite l'hospitalisation dans le Service de Neurologie de M. le Professeur RISER. La malade ressent des douleurs au niveau des deux hypochondres à type de torsion avec vomissements. Ultérieurement, s'installe une quadriplégie ayant débuté par les membres supérieurs et une amyotrophie. On note une hypotonie au niveau de l'orbiculaire des lèvres : le visage prend un teint basané. L'anxiété est notable.

La sensibilité est conservée, les réflexes rotuliens sont abolis, les achilléens normaux. Une rétention urinaire nécessite un sondage. Le nerf phrénique est légèrement atteint. Le liquide céphalo-rachidien est normal (Professeur GERAUD). Le pouls est à 110, l'électrocardiogramme révèle une tachycardie sinusale avec hypertrophie ventriculaire gauche. L'urée passe à 0,75 g. Une aménorrhée persiste depuis deux mois. Les urines de coloration brunâtre contiennent du pus, des leucocytes, avec hématies et rares cylindres. Les uroporphyrines et coproporphyrines sont mises en évidence d'une façon nette et constante au cours de trois examens successifs. Le taux des globules blancs de la formule sanguine est de 4 080, celui des hématies de 3 800 000. A l'électrophorèse, les albumines beta sont très augmentées, gamma très diminuées, alpha normales.

Un traitement antibiotique (pénicilline 1 million, streptomycine 1 g par jour) est adjoint à un traitement hormonal ACTH 100 mg par jour, cortancyl 4 comprimés par jour).

Au bout de trois mois, les mouvements des membres redeviennent possibles, les paralysies des mains sont les dernières à régresser. La récupération semble favorisée par la massothérapie et l'hydergine.

Le 28 août 1957, les douleurs abdominales, les vomissements reprennent, suivis quelques jours après par des douleurs des

quatre membres. Le 12 septembre apparaît un collapsus cardio-vasculaire très important. Les épisodes comateux et les reprises de conscience alternent, sans atteinte des muscles respiratoires. Le 17 septembre, la malade meurt.

Avant ses crises aiguës, M^me^ O. L..., était d'un tempérament jovial, dynamique, volontaire. Pendant les six mois qui précèdent sa maladie, elle perd courage, néglige sa toilette, ne désire plus sortir. Puis elle devient insensiblement irritable, anxieuse, asthénique. Au cours d'une crise, elle présente des manifestations psychasthéniques et hypocondriaques, ultérieurement, un vrai état confusionnel. Entre les crises, son état psychique est sensiblement normal. Le porphobilinogène a été retrouvé au cours de deux examens successifs chez ses trois enfants de 20, 14 et 12 ans. L'un d'eux a la peau basanée et est très nerveux.

Observation N° 4. —

Nous devons à notre Maître, M. le Professeur PLANQUES, la plupart des faits rapportés au cours de cette observation. Nous le remercions vivement.

Cultivateur 25 *ans, suite froid, douleurs abdominales, vomissements et constipation - tableau cholécystite - Trois ans après récidive avec paralysie radiale bilatérale - appendicectomie - aggravation paralysies - nette amélioration - récidives au cours années suivantes : lors d'une crise : automatisme mental nocturne actif - à* 40 *ans : paralysies radiales et sciatiques poplités externes - altérations électrocardiogramme - dissociation albumino-cytologique - liquide céphalo-rachidien - porphyrinurie - néphrite chronique hypertensive -* 42 *ans paralysie faciale - coma mortel.*

Cet agriculteur est en parfaite santé jusqu'à 25 ans. A ce moment, novembre 1935, à la suite d'un refroidissement, il ressent de vives douleurs diffuses dans les épaules, à l'abdomen, accompagnées de vomissements et de constipation.

Au cours de l'été 1936 et en 1937, une crise analogue se manifeste ; il est traité pour une cholécystite.

En avril 1938, à la suite d'un froid, les phénomènes abdominaux réapparaissent surajoutés d'une brusque paralysie radiale bilatérale qui guérit incomplètement.

En juin 1938, devant l'existence de douleurs abdominales plus intenses, une appendicectomie est pratiquée. La double paralysie radiale persiste, le malade est adressé à M. le Professeur PLANQUES. La paralysie radiale est purement motrice, respectant les supinateurs avec ébauche de réaction de dégénérescence (Docteur ESCANDE).

Le liquide céphalo-rachidien ne donne pas de signe de blocage, mais l'albumine est à 0,8, le taux des cellules est de 2. La sérologie est négative. La formule sanguine est normale sans

hématies à granulations basophiles. Une albuminurie fugace est notée. Le malade est traité pour une affection inflammatoire du système nerveux.

En août 1939, une nouvelle crise majore les paralysies radiales, atteint les groupes péroniers avec prédominance à droite. Les douleurs sont très violentes au niveau de l'abdomen et surtout des deux jambes. Une gêne de la voix existe sans signe objectif laryngé (Docteur LO). Les hématies ponctuées font toujours défaut. Le chimisme gastrique avant et après histamine est normal. Fait intéressant, une légère dissociation albumino-cytologique persiste dans le liquide céphalo-rachidien (cellules 1,1 ; albumine 0,5).

Une nette amélioration survient. Cet homme très courageux, malgré un reliquat de paralysie radiale double qui se fixe, steppant un peu à droite, reprend ses durs travaux agricoles.

En août 1940, avril 1941, octobre 1941, les mêmes crises se reproduisent pendant trois jours. Elles consistent uniquement en troubles digestifs et dans une aggravation des paralysies.

De 1943 à 1947, bien que diminué par ses reliquats paralytiques, le malade travaille activement et avec entrain. En mai 1947, en avril 1948, autres crises légères.

Le 13 avril 1950, une nouvelle crise comporte deux faits nouveaux : une forte polyurie prémonitoire et pour la première fois des manifestations psychiques : somnolence diurne avec automatisme mental nocturne actif.

Au bout de quelques jours, il reprend son travail.

En juin 1960, le malade est hospitalisé dans le service de M. le Professeur RISER. On note des atteintes paralytiques et amyotrophiques dans les domaines radiaux et sciatiques poplités externes, de fortes myoclonies, des réflexes sensiblement normaux, aucun trouble de la sensibilité, aucune atteinte des nerfs craniens.

A l'électrocardiogramme (Professeur DARDENNE), l'axe électrique est normal. En D, D2 obliquité ascendante de T. En précordiales : V4, triphasisme de l'onde rapide ; V4 et V2, sous dénivellation de ST. Aspect très pointu de T ; V6 normal. En outre, présence d'une forte hypertension artérielle : TA : 20/12 d'une azotémie à 0,85 g, d'une albuminurie à 2 g avec cylindres et hématies. L'examen du fond de l'œil a révélé une papillo-rétinite brightique : l'œdème pupillaire est surtout marqué à droite, les hémorragies et les exsudats sont bilatéraux. La formule sanguine est toujours normale. Le liquide céphalo-rachidien indique : lymphocytes 0,4 - albumine 0,35 - chlorures 6,9.

Au cours de plusieurs examens pratiqués à intervalles variables, la présence de coproporphyrines, de porphobilinogène et d'uroporphyrines III a été décelée.

Ainsi, au cours de l'évolution, la maladie se complique d'une néphrite chronique hypertensive progressive. La possibilité d'un saturnisme est radicalement exclue. L'élévation de la plombémie qui arrive jusqu'à 0,4 mg p. 1000 est due probablement à l'imperméabilité rénale. Aucune trace de plomb n'est retrouvée dans

l'eau du puits ou dans les urines. Le milieu familial est parfaitement sain.

En fin décembre 1951, M. R... cesse définitivement son travail. L'aphonie est complète, l'équilibre difficile ; il a beaucoup maigri. Le syndrome rénal persiste sans amélioration (azotémie 1 gramme).

En mars 1952 apparaît une paralysie faciale droite. Une dernière crise à début abdominal est suivie d'un coma mortel au bout de trois heures.

La recherche du porphobilinogène chez le fils et chez les deux petits-fils du malade s'est avérée négative.

En conclusion, les signes psychiatriques chez ce travailleur sans antécédents de cet ordre, d'un naturel courageux, se sont manifestés une seule fois au cours d'un épisode aigu. Ils ont consisté uniquement en une période de somnolence diurne avec automatisme mental nocturne actif.

Au cours des trois observations suivantes, la porphyrie est associée à une maladie de STEINERT et à une oligophrénie.

Observation N° 5. —

Nous remercions M. le Professeur GADRAT des renseignements complémentaires qu'il a bien voulu nous fournir.

Ouvrier agricole, oligophrène 33 ans, inaptitude maniement pelle - diagnostic STEINERT - crises douloureuses abdominales - dysarthrie - urines rouge brun - porphyrines.

M. F. J...., 33 ans, a été longtemps domestique agricole, puis a travaillé sur un chantier. Une inaptitude progressive au maniement de la pelle et de la brouette s'est révélée. Le malade est hospitalisé dans le Service de Neurologie à Purpan en juillet 1958. Il existe un atrophie musculaire avec hypotonie, une réaction tonique à la percussion, une main thénarienne, un métabolisme basal à — 15 %. Ce tableau fait porter le diagnostic de maladie de STEINERT. Une réaction galvanotonique et électromyographique typique (Dr BENAZET), ainsi qu'une biopsie musculaire le confirment.

Le 30 novembre 1959, des crises douloureuses abdominales nécessitent son hospitalisation dans le Service de M. le Professeur GADRAT. L'aspect du visage est figé, les muscles fléchisseurs des doigts sont surtout atteints. La sensibilité est normale. Par ailleurs, le malade présente une dysarthrie et un début de cataracte. Une émission intercurrente d'urines rouge brun évoque le diagnostic de porphyrie. Les uroporphyrines et le porphobilinogène sont retrouvés en abondance au cours de plusieurs analyses. Pendant l'hospitalisation, quatre crises abdominales se manifestent. Dans l'avant-dernière, l'anxiété est particulièrement notable.

Observation N° 6. —

Berger, débile mental, 24 ans, amyotrophie musculaire - STEINERT - urines colorées en permanence en brun - porphyrines.

Il s'agit d'un berger âgé de 24 ans, frère du malade précédent, ayant tendance à l'obésité, contrairement à son aîné qui est maigre.

Hospitalisé dans le Service de M. le Professeur GADRAT, il se présente avec des amyotrophies musculaires nettes au niveau des muscles palpébraux, des fléchisseurs des doigts des mains et de la loge antéro-externe de la jambe. Une arythmie cardiaque existe ainsi qu'une atrophie testiculaire et une acuité visuelle basse, sans cataracte. Les urines sont colorées en brun en permanence. L'examen ne décèle aucune crise douloureuse abdominale dans ses antécédents. Dans ce cas également, l'électromyographie a pu confirmer la maladie de STEINERT, la présence d'uroporphyrines et de porphobilinogène dans les urines signe la porphyrie.

Ces deux malades sont, comme nous l'avons déjà dit, des débiles mentaux. Leur mère présente un « bec de lièvre », une sœur mariée a quatre enfants très diversement évolués, sans la moindre débilité cependant.

Aucune modification importante de leur comportement psychique est à signaler au cours de l'évolution de la maladie. Seul, l'un d'eux a présenté un épisode de forte anxiété au cours d'un accès.

Observation N° 7. — (2890).

Oligophrène, sans profession, atrophie musculaire, cataracte, calvitie - manifestations pithiatiques puis tableau paralysie générale - douleurs abdominales - porphobilinogène.

M. B. M..., 35 ans, à qui on n'arrive pas à faire préciser d'antécédents notables, s'est présenté en 1958 à la consultation de M. le Professeur RISER avec une atrophie musculaire, une réaction myotonique, une cataracte et une calvitie. Le diagnostic de maladie de STEINERT est porté.

Il est hospitalisé au début de l'année 1960 pour un état infectieux bénin. L'attention est de suite attirée vers la sphère neurologique. Le malade présente une asthénie, quelques lipothymies, un amaigrissement, des douleurs abdominales et des crises d'étouffement ressemblant à des manifestations pithiatiques. Sa débilité, sa dysarthrie, une mydriase font envisager l'hypothèse d'une paralysie générale que négativent les examens pratiqués. Transféré au Service de Neurologie, un bilan hormonal montre un abaissement important du métabolisme de base et des troubles d'insuffisance thyroïdienne surtout liés à des déficiences de TSH. Par ailleurs, les douleurs abdominales, les troubles psychiques et moteurs orientent vers le diagnostic de porphyrie confirmé par

la présence d'uroporphyrines et de porphobilinogène dans les urines.

Ce malade est généralement d'un caractère doux, assez facilement irritable, insomniaque et surtout asthénique.

II. — *PORPHYRIES MIXTES*

Une partie de cette observation nous a été fournie par les Services de Médecine Nord et de Dermatologie. Nous exprimons nos remerciements à MM. les Professeurs MERIEL et BAZEX.

Observation N° 8. — (2703).

Serveuse de bar, 29 ans, aménorrhée, douleurs abdominales - tableau pyélonéphrite hyperazotémique - éruption bulleuse partie découverte membres - évolution cyclique - prostation - amaurose - agitation type delirium tremens - rétrocession - nouvelles crises - gros choc émotif, tentative de suicide précède l'une d'elles.

Mme M. L..., 29 ans, serveuse dans un bar, mère de quatre enfants, a présenté plusieurs métrites, une méningite en 1954, une néphrite ainsi qu'un avortement en 1956.

En septembre 1957, des douleurs abdominales, une température à 38°, une urée à 0,7 avec aménorrhée, font penser à une pyélonéphrite hyperazotémique. En octobre 1957, à l'âge de 25 ans, une éruption bulleuse prurigineuse apparaît sur la partie découverte des membres et évolue par poussées successives. Une insomnie s'installe également.

En avril 1958, une nouvelle éruption bulleuse avec ulcérations évolue vers la guérison en laissant des cicatrices brunâtres et des microkystes. Les cycles menstruels sont irréguliers. La persistance des douleurs abdominales et d'une anorexie imposent son hospitalisation dans le Service de Médecine de M. le Professeur MERIEL. La malade est traitée par le cortancyl. Lentement, une amélioration se dessine.

Brusquement, le 7 juillet 1958, un syndrome abdominal aigu fait de douleurs violentes, de vomissements, de constipation avec élévation de la pression artérielle apparaît. Entre-temps, les urines deviennent noires. Leur examen biochimique confirme le diagnostic de porphyrie.

Quelques jours après, la malade rentre dans un état de prostation extrême avec pâleurs, sueurs, areflexie tendineuse, hypotonie. Puis, un état d'agitation simule le delirium tremens. La malade est confuse, tient des propos incohérents, est la proie d'hallucinations : elle voit ses enfants entourés de flammes. Lorsqu'elle reprend conscience, l'amnésie est totale. Elle se souvient vaguement d'une amaurose subite. Une profonde asthénie persiste ensuite. Des crises semblables, moins nettes, ont lieu plusieurs fois, sans séquelles. La corticothérapie est continuée.

Ultérieurement, les crises abdominales deviennent plus rares, mais restent très violentes avec hyperthermie à 40, tendance au collapsus, tachycardie et oligurie. Les signes cutanés régressent, les crises nerveuses avec perte de connaissance s'espacent.

Dans la période qui précède ces paroxysmes, la malade est plus irritable, lasse, triste, elle néglige sa toilette. Entre temps, son humeur joviale reprend le dessus et en fait un vrai boute-en-train.

En avril 1959, une grossesse s'interrompt au sixième mois. L'état général devient satisfaisant, le syndrome abdominal s'amende, le cycle menstruel se normalise, la malade grossit (92 kg).

En septembre 1959, à la suite d'un choc affectif, M^me^ M.L. devient très irrascible, agressive, puis se replie dans un vrai mutisme avec anxiété, insomnies et cauchemars. Au cours d'une crise de désespoir, elle tente de se suicider. Hospitalisée dans le Service ouvert de Neurologie, on note une reprise des douleurs abdominales avec oligurie ,émission d'urines noires et manifestations cutanées importantes, ainsi qu'une hyporeflexie ostéotendineuse et manifestations douloureuses névritiques. Un traitement par le chlorpromazine est constitué. De nouvelles pertes de connaissance ont lieu, accompagnées d'une tachycardie à 120 et même 140. La tension artérielle, le bilan cardiaque, l'examen du fond de l'œil sont normaux. Le métabolisme basal est à — 11 %. Un électroencéphalogramme montre un rythme alpha présent mais impur, avec des ondes teta visibles sur les dérivations longitudinales et présence de quelques ondes à 4 centimètres par seconde.

Rapidement, la malade reprend courage, son principal souci est de se sentir incapable d'élever correctement ses enfants.

Par périodes, la malade présente des récidives des manifestations cutanées, digestives et nerveuses. Les crises sont actuellement très espacées et atténuées. L'asthénie par contre est presque constante.

De gros éléments psychonévrotiques se rencontrent chez cette malade. Habituellement gaie, travaillant avec entrain, elle devient irritable et triste, asthénique et se livre à quelques excès de boissons alcoolisées avant ses crises. L'une d'elles a été déclenchée par une émotion. Ces crises qui sont allées jusqu'à comporter une désorientation importante avec hallucinations donnent lieu souvent à des pertes de connaissance précédées d'une amaurose. L'insomnie et l'asthénie sont fréquentes.

Dans la famille de cette malade, concubinages, divorces alternent. M^me^ M. L. a été elle-même divorcée deux fois. Des anomalies flagrantes du comportement se manifestent chez sa mère, chez son frère, chez deux de ses sœurs et chez certains de ses enfants. Les uroporphyrines et le porphobilinogène ont été retrouvés dans les urines de sa mère, de deux sœurs et chez une enfant de six ans, fille de l'une d'entre elles.

Observation N° 9. —

Le deuxième malade, atteint de porphyrie mixte a été présenté par M. le Professeur BAZEX au cours de la séance de la Société Française de Dermatologie (18 mars 1961) à Toulouse.

Employé bureau 36 ans - amputé jambe - suite cure thermale éruption bulleuse - vitiligo - évolution cyclique - douleurs type multinévrite - paresthesies - troubles psychiques - asthénie - instabilité.

Employé de bureau de 36 ans, marié, deux enfants, M. R.J..., a été amputé de la jambe droite au cours de la guerre de 1940-1945 ; en 1951, à la suite de troubles digestifs, une radiographie montre une grosse vésicule.

En 1954, juste après avoir subi une cure thermale à la BOURBOULE, les première éruptions bulleuses apparaissent avec un vitiligo. Les urines deviennent couleur rouge brun ; le diagnostic de porphyrie est fait.

En 1955, il va au Maroc, aussitôt les signes cutanés sont en recrudescence. Il est traité à l'hôpital de CASABLANCA (Prof. ROLLIER) puis en 1956 à BORDEAUX (Prof. JOULIA), en 1957 par M. le Professeur DUPERRAT.

En février 1961, il se présente à la consultation de Dermatologie de M. le Professeur BAZEX, qui l'adresse au Service de Neurologie en raison de troubles du caractère.

Le malade se plaint d'épigastralgies à horaire variable, de nausées et d'une sensation de gonflement abdominal. Les troubles cutanés sont surtout situés sur la face et aux mains. Une zone pigmentée s'étend sur le visage ainsi qu'un vitiligo. Sur le front, quelques bulles existent. Le malade émet en permanence des urines rouge brun, où les uroporphyrines, coproporphyrines et le porphobilinogène ont été mis en évidence.

Au point de vue neurologique, le malade présente des troubles fonctionnels à type de multinévrite depuis trois ans.

Les signes subjectifs sont constitués de paresthésies surtout distales, du type causalgique avec sympathalgies et troubles neuro-vasculaires des extrémités des doigts. Très souvent, le membre inférieur gauche est sujet à des crampes douloureuses et à des fourmillements.

Les paresthésies sous-cutanées s'étendent notamment à la face et aux régions d'élection de l'aile du nez et du pourtour buccal. Il s'agit, en bref, de paresthésies causalgoïdes avec troubles vaso-moteurs et transpiration.

On ne trouve pas de symptôme d'atteinte périphérique objectif. Les réflexes sont normaux ; il n'y a pas de trouble moteur, d'anesthésie aux explorations objectives, tact, piqûre, chaleur, diapason. La pression des masses musculaires réveille une douleur.

A noter encore la présence de céphalées paresthésiques vasomotrices et d'algies sympathiques solaires.

L'étude des troubles psychiques de ce malade nous amène à souligner d'emblée quelques faits importants (Dr GAYRAL).

Tout d'abord, ces signes sont indépendants du syndrome du moignon et du membre fantôme. De même, ils ne sont pas liés à une difficulté d'adaptation éventuelle résultant de la transplantation en France de ce sujet établi naguère en Afrique du Nord.

En second lieu, leur apparition coïncide avec l'établissement des accès. Les manifestations psychiatriques semblent secondaires aux crises digestives et cutanées.

Ce malade, nous insisterons particulièrement sur ce fait, *est exempt de toute imprégnation éthylique* ancienne ou récente, et devient depuis quatre à cinq mois *très irritable*.

D'un naturel coléreux et violent, ancien sportif, donneur de sang, il ressent soudain une *profonde asthénie*, une nette *instabilité*. De plus en plus, le malade est sujet aux insomnies, aux cauchemars. Pendant la nuit, il lui arrive de se lever, de marcher et pour employer ses propres expressions : « Je tourne comme un lion dans une cage, je m'énerve, je transpire, j'ai envie de tout casser, un rien m'exaspère ».

Par ailleurs, replié sur lui-même, insatisfait de son travail, il a l'impression de ne pas être compris, apprécié à sa juste valeur. Aucune modification pathologique de sa libido n'est à signaler. Il ne semble pas exister d'antécédents psychiatriques chez ce malade.

Des traces d'uroporphyrines ont été mises en évidence chez un de ses enfants de 5 ans particulièrement nerveux et violent.

III. — *PORPHYRIES CUTANEES TARDIVES*

Les cinq observations suivantes nous ont été confiées par le Service de Dermatologie. Nous exprimons à notre Maître, M. le Professeur BAZEX, notre vive gratitude.

— M. H. G..., 51 ans, mineur-boiseur, a présenté en 1955 une éruption bulleuse sur les mains. Bien que toute absorption d'alcool soit niée, on retrouve un gros foie et un ulcus bulbaire cause de troubles digestifs. Les bulles ont évolué par poussées; elles sont surtout nettes en été : elles laissent des cicatrices pigmentaires avec grain de milium.

Le malade a quelques troubles psychiques rappelant ceux trouvés d'ordinaire chez les éthyliques. Sur un fond d'asthénie permanente, on note une anorexie et une insomnie.

— Trois autres malades, deux de 38 ans, un de 51 ans présentent la même affection avec une imprégnation éthylique certaine.

— Le cinquième malade, diabétique, est atteint d'une porphyrie cutanée tardive déclenchée par les sulfamides hypoglycémiants. Il a fait l'objet d'une publication à la séance de la Société Française de Dermatologie du 18 mars 1961.

Dans tous les cas, les urines ont été fluorescentes à la lumière de WOOD. Aucun élément névrotique n'a été retrouvé chez ces malades.

Signes neurologiques

Les manifestations neurologiques sont rencontrées exclusivement au cours des formes aiguës intermittentes et mixtes. Elles sont caractérisées par leur topographie, leur fréquence et leur évolution.

1° *Signes moteurs.*

Le neurone moteur périphérique est le plus souvent atteint. ALAJOUANINE et CASTAIGNE notent que la paralysie est surtout radiculaire. Ce fait est net lors de la régression.

a) La symptomatologie peut revêtir une *allure névritique* localisée. La paralysie, classiquement unilatérale, prédomine en général au bras.

Paralysie du radial
Dessin réalisé d'après des documents photographiques appartenant à M. le Docteur PLANQUES (obs. n° 4).

— Au niveau du *membre supérieur*, la paralysie plus ou moins partielle du territoire du radial, se traduisant par une impossibilité du relèvement de la main est, pour GAR-

CIN et LAPRESLE, l'un des signes les plus évocateurs. Du fait de l'atteinte de l'extention du médius et de l'annulaire, de l'intégrité du long supinateur, le malade en relevant ses doigts « fait les cornes ».

La similitude est frappante avec la paralysie saturnine (obs. N° 4).

— Au niveau des *membres inférieurs,* la paralysie se manifeste le plus souvent dans le territoire du sciatique poplité externe. Le jambier antérieur s'atrophie, « le pied tombe » (obs. N° 4).

La prédominance proximale des paralysies explique l'abolition des réflexes rotuliens et la conservation des achilléens. Sous l'effet d'une percussion répétée des tendons rotuliens, les réflexes correspondants ont une réponse normale (ROTH et SCHNECK).

— De même que les membres, les *muscles de l'abdomen et du tronc* peuvent être touchés.

Certaines formes sont encore plus parcellaires. Un seul groupe musculaire est atteint dans ce cas.

b) La symptomatologie peut également revêtir l'aspect d'une *polyradiculo-névrite* due à l'évolution extenso-progressive des paralysies.

LAPRESLE distingue deux modalités d'extension.

— *Un syndrome descendant,* lorsque les paralysies débutant par un membre supérieur, s'étendent à l'autre, puis aux membres inférieurs réalisant une quadriplégie (obs. N^{os} 3, 4) (BOULIN, BESANÇON, NEPVEUX et GEOFFROY).

— Un *syndrome ascendant,* très rare, lorsque le processus évolue de bas en haut (COURCOUX, LHERMITTE, BOULANGER, PILET, CLARK).

Ce terme auquel WALDENSTROM préfère celui de paralysie progressive, a l'avantage de souligner la gravité des accidents respiratoires.

Tous les *nerfs crâniens* peuvent être atteints par la paralysie surtout au cours des formes extensives. Leur installation survient après celle des paralysies périphériques. Dans l'ordre de fréquence, on note : le facial (obs. N° 4), le récurrent, le nerf oculo-moteur, le pneumogastrique, l'hypoglosse.

BONDUELLE insiste sur *l'évolution cyclique* des « polynévrites » porphyriques. Il décrit une période préparalytique

de trente à quarante jours avec troubles digestifs, insomnie, troubles psychiques et généraux. Les paralysies s'installent ensuite en cinq à dix jours, pour donner la quadriplégie. La période de régression, si une survie a lieu, s'étend sur plusieurs mois.

c) Certaines formes revêtent un caractère anarchique par la succession rapide et désordonnée des symptômes centraux et périphériques. Ainsi, on peut voir l'atteinte partielle d'un groupe musculaire, des crampes, une paralysie d'un nerf crânien, une désorientation, des crises convulsives ou un coma brutal. La durée de ces *formes paroxystiques* à symptomatologie variable est courte, malgré l'apparence de la gravité (NOUAILHAT).

2° *Troubles sensitifs.*

Précurseurs des paralysies, les troubles *subjectifs* de la sensibilité sont constants. Fourmillements, engourdissements, algies violentes existent également au cours des crises et peuvent persister après la rétrocession des paralysies.

Fait clinique particulier aux porphyries, les troubles *objectifs* de la sensibilité sont très rares. Ils consistent en une douleur à la pression des masses musculaires, rarement en perturbations des sensibilités tactiles, thermo-algésiques (MARCHAND, BONDUELLE) (obs. n° 1).

3° *Troubles vaso-moteurs et neuro-végétatifs.*

Des spasmes des artères rétiniennes expliquent vraisemblablement des cas d'amblyopie, d'amaurose (WALDENSTROM, DENY-BROWN, PETRIE, BAKER et WATSON) (obs. n° 8). GARCIN et LAPRESLE rapportent un cas de capillarose avec éléments lacunaires, rétiniens, diffus.

Outre les œdèmes, précordialgies, crises angineuses, un syndrome de RAYNAUD, des sueurs profuses, un volumineux escharre ont été décrits (BONDUELLE) (obs. N° 1).

La tachycardie de 120 à 140 pulsations par seconde est pratiquement constante (obs. n^{os} 1, 2, 3).

L'hypertension de 15/10 en moyenne, subit parfois des variations lors des attaques. KEZDI l'explique par une inhibition du sinus carotidien.

L'électrocardiogramme a montré des signes d'insuffisance d'irrigation du myocarde, des ondes T inversées, S T altérées (EILENBERG, GOLDBERG).

Les *amyotrophies* existent d'une façon pratiquement constante. Leur localisation est variable, avec prédominance sur la main (obs. n° 4), parfois à la racine des membres. Elles peuvent précéder les paralysies et sont réversibles. Très exceptionnellement, la fonte musculaire est généralisée (WALDENSTROM).

D'après BROWN et SCIARRA, l'altération des réactions électriques est moins importante que le laisseraient prévoir les signes cliniques. Cette constatation est en relation directe avec le fait que la récupération motrice des paralysies s'effectue ultérieurement de façon complète.

4° Une *participation médullaire* se manifeste par des troubles sphinctériens avec rétention (obs. n°s 1, 3), ou incontinence urinaire et parfois par un signe de BABINSKI.

Si les troubles de la déglutition et cardio-respiratoires avec dyspnée, polypnée (obs. n°s 2, 3) sont le plus souvent le résultat d'une paralysie périphérique, dans certains cas une *participation bulbaire* a lieu par atteinte directe des noyaux gris. L'installation est alors très rapide et dramatique. Dans tous les cas, les paralysies bulbaires conditionnent le pronostic.

Une *participation encéphalique* exlique également les crises convulsives au début, avec altérations très légères de l'électro-encéphalogramme (WALDENSTROM, DENY-BROWN et SCIARRA, NESBITT, BONDUELLE).

Le liquide céphalo-rachidien, en général normal, peut être le siège d'une dissociation albumino-cytologique, d'une réaction cellulaire (BONDUELLE) - (obs. n° 4).

Etude psychiatrique

Nos observations, conformément à l'opinion générale, ont montré l'absence de psycho-névroses au cours des formes cutanées tardives des porphyries. Les seuls troubles du caractère rencontrés dans ces cas sont dus à une imprégnation éthylique.

Les autres formes, y compris la rarissime maladie congénitale de GUNTHER (ROGER, PAILLAS et BOUDOURESQUE), *comportent d'une façon constante une participation psychiatrique* très variée. Cette fréquence, reconnue unanimement, élimine la possibilité d'une pure coïncidence dans la survenue de telles manifestations.

L'intime interdépendance des troubles psychiatriques avec la viciation du métabolisme des porphyrines est d'un intérêt majeur. Le polymorphisme de ces troubles mentaux, tant dans la forme que dans la durée, rend difficile un essai de schématisation des différents syndromes.

Ces troubles mentaux, si souvent décrits au cours des paroxysmes de l'affection, existent-ils uniquement dans ces périodes ? Sont-ils greffés sur une personnalité pathologique antérieure ? L'étude d'une prédisposition éventuelle, jamais entreprise systématiquement jusqu'ici à notre connaissance, s'impose.

1° *Le terrain constitutionnel.*

En 1911, GUNTHER fut le premier à songer à un terrain névropathique de base commun à la porphyrie aiguë idiopathique et à la porphyrie congénitale. En plus d'une quantité importante d'hématoporphyrine, il décrit une pigmentation et surtout des stigmates névropathiques profonds avec tendance à l'irritabilité, au nervosisme, à l'insomnie.

En 1937, WALDENSTROM prouve le caractère transmissible de l'affection et reconnaît la similitude de la structure psychique des porphyriques. « On ne peut perdre de vue que dans quelques familles, chez de nombreux frères et sœurs, on rencontre des troubles psychiques qui ont un caractère particulier ». LOUIS note, chez ses malades et dans leur famille, d'autres états pathologiques associés : oxycéphalies, tuberculose, alcoolisme, polycythémie, crétinisme. Un bel exemple de cette coexistence est fourni par trois de nos sujets, dont deux frères, atteints à la fois de porphyrie, de maladie de STEINERT et d'oligophrénie. BONDUELLE, ainsi que DURET-COSYNS rapportent en faveur de ce terrain constitutionnel un fond permanent d'asthénie, d'émotivité, d'instabilité, d'irritabilité avec insomnies, céphalées fréquentes et hyperexcitabilité sexuelle. Beaucoup de ces notions sont confirmées dans les deux cas (nos 2, 8) où nous avons fait une enquête systématique sur les trois générations de la famille de deux malades. Nous avons pu, non seulement révéler de nombreuses formes latentes, mais encore constater qu'elles étaient accompagnées souvent de gros désordres du comportement.

Les tests, pratiqués chez la malade de CROSS, montrent une hystérie convertie avec phobies et dépression chez une femme immature, narcissique. La malade de CLARK, chez qui les premières manifestations furent psychiatriques, se « comportait à la manière d'un enfant ». LEMERE parle d'années d'instabilité émotionnelle chez une de ses patientes, OLMSTEAD d'un mode de personnalité fortement névrotique avec conflit homosexuel, sans organicité.

ROTH constate que les troubles apparaissent avec une fréquence spéciale, sinon exclusivement, parmi des gens présentant des désordres sévères de leur comportement. Le plus souvent, écrit-il, « leur personnalité est à structure hystérique ».

On doit reconnaître pourtant que, dans certains cas, la personnalité antérieure ne semble pas à priori altérée. Parmi les auteurs américains, qui se sont particulièrement souciés de ces questions, PAREDES fait remarquer qu'un de ses malades « diffère de la plupart de ceux rapportés dans la littérature », par le fait qu'il n'existe pas chez lui d'histoire antérieure ou de symptômes névrotiques.

Une telle constatation est particulièrement nette pour

le malade de notre observation n° 4 et les membres de sa famille.

Dans la période qui précède les épisodes aigus, variable avec chaque malade, une anamnèse minutieuse montre une exagération de cette pathologie de base. Ainsi, nous sommes amenés à considérer dans de nombreux cas, une phase de transition entre la période de latence et les crises. Les frontières de cette zone sont bien imprécises.

2° *Etat psychique précurseur des paroxysmes.*

Comme le fait remarquer si judicieusement ROTH, l'exacerbation des états névrotiques apparaît, tant que les troubles organiques du cerveau ne sont pas venus obscurcir la personnalité sous-jacente. Si l'on songe au rôle important des facteurs émotionnels dans le déclenchement des crises, on est en droit de penser que ces psychonévroses peuvent même intervenir dans la pathogénie générale de la maladie porphyrique. Pour ROTH, il est probable qu'elles déterminent le moment de la crise.

DE MORSIER rapporte l'exemple typique d'un malade chez qui chaque accès résulte d'un conflit sentimental ou d'un traumatisme. MARCHAND et De AJURIAGUERRA, VISHER et ALDRICH, DURET-COSYNS, GARCIN, LAPRESLE citent, parmi tant d'autres, des constatations analogues.

Dans cette période où le malade dramatise volontiers ses malheurs, les conflits personnels existant déjà peuvent devenir plus prononcés. HIRSCH note le rôle heureux des placébos et relate un cas intéressant où sa malade ressent des courants dans son corps, des aiguilles qui la piquent, des faiblesses dans les jambes. Elle reconnaît ultérieurement que tout cela était dû à une « suggestion » déclenchée lors d'une visite à une amie paralytique. VISHER et ALDRICH ont montré l'heureux effet de la psychothérapie dans deux cas. Certains sujets deviennent excités, agités (DE MORSIER, LASSERE), d'autres au contraire, indifférents, apathiques. BONDUELLE insiste sur le caractère fréquent de l'insomnie. Un patient de SCHNECK, soldat de race noire, devint soudain très anxieux. Dès qu'il était mêlé à une activité de groupe, il éprouvait le besoin de s'isoler, de prendre ses repas à l'écart. Une forte asthénie surajoutée l'obligea à s'aliter.

L'observation n° 8 de notre thèse illustre parfaitement

cet état intermédiaire. Outre le facteur déclenchant émotionnel, on retrouve une intrication des troubles caractériels précédemment décrits. Cette malade, devant le refus de son ami d'admettre chez lui ses enfants issus d'une première union devient anxieuse, insomniaque, agressive, irritable, perd sa gaieté habituelle, néglige sa toilette, se replie sur elle-même. Au cours d'une dépression, elle se taillade les poignets. Semblables tentatives de suicide, même réitérées, sont souvent décrites (ROTH, DURET-COSYNS, FREDERIC, LEMERE).

Notons également, au passage, que chez cette même personne, la consommation en alcool augmente toujours, au cours de ces périodes difficiles : « pour oublier » dit-elle. Rappelons encore que les crises sont toujours immédiatement précédées par une amaurose. Ce fait, souvent rapporté, a impressionné ROTH par l'absence de lésion de l'appareil périphérique ou central.

3° *Période d'état.*

CALVY n'a pas hésité à dénommer la porphyrie aiguë *la forme simulatrice,* en raison de la tendance des signes cliniques à imiter les autres maladies.

a) Les accidents *d'aspect pithiatique* sont dans la littérature les plus fréquents. Nous en comptons quatre cas parmi nos neuf observations de porphyrie avec troubles mentaux. Ils rappellent l'influence de ce terrain particulier si cher à ROTH, et frappent par leur association avec les paralysies. Notons à ce sujet la boutade d'un médecin suédois rapportée par GARCIN et LAPRESLE « dans ma paroisse, une hystérique typique qui meurt de paralysie respiratoire est une porphyrie méconnue ». Au cours de quatre hospitalisations successives une malade fut considérée comme hystérique (EILENBERG et SCOBIE). Les observations de cas analogues abondent. Citons celles de NOEL, HIRSCH, GARCIN, LAPRESLE, PICHETTE.

b) Parfois, les troubles psychiques sont orientés vers une *régression mentale et un négativisme à forme confusionnelle ou psychotique.* « Si le malade devient très émotif, irritable, on pense à un état psychotique, s'il présente de la confusion, de la désorientation on pense à une schizophrénie » (CROSS). LEMERE, comme dans le cas de VANNOTTI, note

l'attitude bizarre de cette femme émotive, incohérente, refusant de manger et de parler pendant une semaine et qui reste couchée à terre, pêle-mêle, au milieu de ses draps.

PICHETTE, également, a l'impression au cours d'une porphyrie que les troubles psychiques sont ceux « d'une schizophrénie au début avec hypocondrie ». Certaines attitudes sont même franchement catatoniques. Ainsi, une malade fige son bras dans une position rigide.

A un degré de plus, les troubles de la mémoire, avec confusion et fausses reconnaissances associées à une polynévrite constituent *un vrai syndrome de KORSAKOFF* (THIELE, MOLLER PERSSON). La fonction intellectuelle peut être très affaiblie, les paroles incohérentes (CLARK). Ainsi, une porphyrique commence à écrire, puis se perd en gesticulations bizarres des bras et des mains (FREEMAN).

Des *délires d'interprétation* peuvent surgir. Telle femme s'accuse d'avoir commis des fautes sexuelles impardonnables (FREEMAN). Telle autre accuse ses camarades de travail de faire des allusions déplaisantes au sujet de son accouchement, croit être atteinte d'un cancer, être la Mère de Dieu et possédée du diable.

A ce stade, des hallucinations ont souvent lieu, *évoquant un delirium tremens* si un état confusionnel se surajoute. Dans la première observation de DENNY-BROWN et SCIARRA, le patient entend des gens qui lui parlent et voit sur les murs des animaux semblables à des oiseaux. Par moment, il entretient une conversation avec un ami imaginaire.

Ailleurs, il s'agit d'un *comportement paranoïde* avec aussi des *hallucinations* auditives et visuelles ; la malade parle seule, urine sur le plancher (HIRSCH). Une malade entend la voix de sa mère, s'agite, brise des objets, déchire les rideaux, frappe les infirmières (DE MORSIER). LAPRESLE et GARCIN dans leur observation n° 4 notent une euphorie avec fausses reconnaissances. La malade pensait qu'un chien urinait dans son bocal et expliquait ainsi la coloration foncée du contenu. Telle autre voit des plaques de sang sur les murs et le plancher de sa chambre (BONDUELLE). M^me^ B. A..., de notre observation n° 8, supplie qu'on sorte ses enfants des flammes qui les dévorent. Une amnésie partielle ou totale de ces troubles peut persister. Dans d'autres cas, le souvenir est celui d'un « mauvais rêve ».

Enfin, les malades les plus atteints passent du stade de

confusion, d'indifférence et de désorientation à celui de *stupeur* et de *coma* (obs. 1, 3, 4, 8).

c) A côté de ces névropathies d'aspect hystérique ou des formes confusionnelles et psychotiques, un autre tableau est réalisé par l'orientation des troubles psychiatriques des porphyries *autour de l'anxiété*. Ces dernières formes vont revêtir notamment, *d'après l'impression générale qui se dégage de nos observations, trois aspects principaux.*

Le PREMIER est formé d'une anxiété, d'une inquiétude diffuse et d'une angoisse névrotique auxquelles s'ajoute soit une dépression, soit une agitation qui le rapprocherait de certaines formes d'aspect pithiatique ou caractérielle (obs. n^{os} 2, 3).

Un SECOND type comporte une *anxiété hypocondriaque*, nettement *cénestopathique*, centrée sur des douleurs superficielles et profondes, parfois erratiques des membres et du tronc. Ces douleurs sont traduites souvent par des expressions imagées telles que torsion, piqûre, sensation de courant électrique ou par une sensation de mal-être général foncier. Elles arrivent à serrer quelquefois de très près et de la manière la plus trompeuse, la tableau de la grande cenestopathie de DUPRE qui revêt alors le type même de la « cénestopathie légitime ». Si les troubles objectifs de la sensibilité sont rares, l'organicité du symptôme ne paraît faire de doute. Nos observations montrent d'une façon formelle qu'une fois passée la crise de porphyrie, le malade ne se trouve plus être porteur du terrain hypocondriaque cénestopathique (obs. 1).

La TROISIÈME forme est faite d'une anxiété coexistant avec une dépression *mélancolique*, caractérisée par un ralentissement idéique, une inhibition motrice et une humeur triste. Dans cette dernière forme, les idées typiquement mélancoliques peuvent prédominer, s'accompagner de tentatives de suicide (obs. n° 8) et justifier de thérapeutiques symptomatiques, y compris la sismothérapie (obs. n° 3).

N'importe laquelle de ces formes psychiatrique si variées, décrites au cours de ce chapitre, peut apparaître pendant une crise chez un même malade. Ainsi, nous attirons particulièrement l'attention sur le fait que des tableaux en apparence différents, mais reposant sur un même terrain de base, peuvent se succéder, s'intriquer. Ce point est particulièrement

vrai pour les différentes formes dont le point de départ est constitué par l'anxiété.

La malade de notre troisième observation se manifeste dans une première phase comme une mélancolique absolument typique. Une série d'électrochocs donne un très bon résultat. Ultérieurement, au cours d'une autre crise, le tableau est celui d'une anxiété hypocondriaque. Une deuxième série d'électrochocs se solde à nouveau par un succès. Enfin, une forte anxiété avec paralysie évoque à s'y méprendre un pithiatisme. L'émission d'urines brunes oriente alors vers le diagnostic de porphyrie.

4° *Evolution.*

Les troubles psychiques ne sont pas spécifiques de la maladie et surchargent le tableau neurologique. Ils évoluent par poussées anarchiques souvent précédées de douleurs abdominales. La coexistence avec le syndrome abdominal est telle que les formes purement nerveuses ou mentales paraissent devoir être considérées avec beaucoup de circonspection. Les manifestations psychiatriques ont une évolution aussi variable que leur expression. Elles peuvent s'étager sur des semaines ou des mois, survenir brutalement par accès courts mais récidivants, *passer d'une forme à l'autre chez un même malade.* Si la mort ne survient pas, elles rétrocèdent entièrement, exactement comme les troubles neurologiques.

La pathologie neuro-psychiatrique se manifeste dans les formes où il existe une élimination de porphobilinogène dans les urines. L'apparition des troubles nerveux détermine en quelque sorte le pronostic vital. Alors que les formes cutanées bénignes ont un avenir excellent, les formes aiguës intermittentes vont d'un pas tyrannique et implacable vers la mort.

WALDENSTROM affirme que le chiffre de mortalité, dès la première attaque à forme neurologique, se situe aux alentours de 50 à 60 %. Cet avis est également partagé par MARKOVITZ.

Diagnostic différentiel

Le médecin devra prendre garde « aux multiples aspects trompeurs des porphyries » (CROSS). Lorsque la douleur abdominale, exagérée par l'angoisse, est l'élément prédominant, suivant son siège, la première impression est celle d'une colique hépatique ou néphrétique (obs. n° 1). Parfois, le tableau est celui d'une péritonite par perforation, d'une appendicite (obs. n° 3), d'une occlusion intestinale, d'une torsion d'un kyste de l'ovaire, d'une grossesse extra-utérine, d'une rétention placentaire (obs. n° 2). Dans d'autres cas, le diagnostic erre vers une crise gastrique du tabès, un ulcus gastro-duodénal, une gastrite, une aortite abdominale, une colique de plomb, une cholécystite (obs. n° 4). On conçoit aisément que de tels malades soient souvent opérés.

Si la pigmentation brunâtre de la peau s'associe à des douleurs abdominales, à un délire, on pense à une maladie d'ADDISON. De même, les lésions bulleuses sont à différencier de la maladie de DUHRING-BROCQ. Si les troubles psychiques s'allient à un érythème et à des troubles digestifs, le diagnostic d'une pellagre se pose.

En présence d'une paralysie, le tableau est celui d'une polynévrite infectieuse ou toxique due à l'alcool, au plomb ou à l'arsenic. Dans le cas du saturnisme, la similitude est encore plus grande lorsqu'une néphrite chronique hypertensive coexiste (obs. n° 4). BONDUELLE cite un cas ressemblant à s'y méprendre à une paralysie générale ; il en est de même pour notre observation n° 7.

Lorsque la dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien est associée avec des paralysies extenso-progressives avec atteinte respiratoire, paresthésie, on pense à un syndrome de GUILLAIN et BARRE (YEAGER). De la

même façon, le syndrome de LANDRY d'une poliomyélite, une polynévrite par dyskaliémie (PICHETTE) peuvent être envisagés. L'intrication de douleurs abdominales et d'une multinévrite évoque parfois une périartérite noueuse (GARCIN et LAPRESLE).

Les paralysies associées à des troubles psychiatriques, à plus forte raison en présence d'un facteur éthylique, font penser à un syndrome de KORSAKOFF. Certaines crises sont analogues à celles du delirium tremens ou à une épilepsie. Ainsi, des convulsions généralisées peuvent égarer le diagnostic (DENNY-BROWN et SCIARRA, CAMPBELL, TURNER, SCHWARZ et MOULTON). CLARK note des attaques convulsives ayant le « type du grand mal ».

Une réaction méningée avec fièvre, amaurose, crises convulsives, douleurs, insomnie ou somnolence rappellent une encéphalite. Cette impression est encore plus nette s'il existe un signe de KERNIG, hyperalbuminose et pression augmentée du liquide céphalo-rachidien (LYONS, NESBITT).

Diagnostic positif

Il est très important de se livrer à une enquête minutieuse des antécédents. La notion de douleurs abdominales, de troubles caractériels, de crises déclenchées par une émotion, d'interventions chirurgicales sans succès, l'allure clinique singulière de l'affection, permettent de soupçonner le diagnostic. Ce point doit être particulièrement connu du psychiatre et le rendre prêt à parer à tout danger de paralysie respiratoire, inexplicable psychologiquement chez un hystérique !

La mise en évidence d'urines colorées ne suffit pas. Des colorants, le sang ou des pigments biliaires, peuvent leur donner une teinte analogue.

La recherche des porphyrines en quantité suffisante et surtout du porphobilinogène est l'élément crucial du diagnostic. En raison des variations du taux de ces pigments dans les urines, plusieurs examens sont parfois nécessaires.

Apport anatomo-pathologique

I. — REVUE GENERALE

Les lésions microscopiques sont si discrètes et fragmentées que WALDENSTROM considérait la porphyrie « comme une maladie typiquement fonctionnelle ».

Il est très rare de ne trouver aucune lésion. Ce fait se produit surtout lorsque la survenue des troubles a été rapide et brutale. Il n'en reste pas moins vrai que, même dans ce cas, au microscope à rayons ultra-violet, le foie, les cartilages sont apparus fluorescents. De même, des particules fluorescentes ont été mises en évidence au niveau de la moëlle épinière, du corps cérébelleux, du cerveau et de la glande hypophyse (PRUNTY).

Les lésions ont été surtout étudiées aux différents étages du système nerveux parce qu'elles sont très fréquentes à ce niveau. Il est impossible d'affirmer si elles sont primitives ou secondaires à l'atteinte du nerf.

Le nerf périphérique.

SCHWARZ, MOULTON rapportent vingt-cinq observations dont cinq ne présentent aucune lésion au niveau du nerf périphérique. L'atteinte n'est d'aucune façon pathognomonique des porphyries, elle siège à la partie distale essentiellement et consiste en une démyélinisation en îlots disséminés irrégulièrement. Il est donc nécessaire de pratiquer de nombreuses coupes sur tout le nerf. DENNY-BROWN et SCIARRA insistent sur le fait que parfois ces changements sont les mêmes que ceux produits par une ischémie.

Fait notable, en règle générale, l'axone conserve sa continuité. Exceptionnellement, une interruption des cylindraxes,

surtout au centre des faisceaux, a été notée (BAKER et WATSON).

Les cellules de la gaine de SCHWANN, très souvent intactes, peuvent proliférer (SCHWARZ, MOULTON). Une infiltration lympho-plasmocytaire siège parfois autour du nerf, accompagnée d'un exsudat périvasculaire.

Sur les coupes longitudinales, les gaines de myéline sont dissociées par un œdème. De part et d'autre des îlots de démyélinisation, les gaines gardent leur structure normale.

La moelle.

La moelle a le plus retenu l'attention de tous les anatomo-pathologistes. L'atteinte se manifeste surtout au niveau des cellules de la corne antérieure, très rarement au niveau des cordons latéraux ou postérieurs (*démyélinisation marginale :* COURCOUX et LHERMITTE). Les lésions, ici encore, ne sont pas spécifiques. L'atteinte des *cellules de la corne antérieure* se traduit au début par un halo clair autour du noyau, avec chromatolyse légère. Plus tard, la substance de NISSL prend un aspect poussiéreux, la cellule se ballonne, le noyau est rejeté à la périphérie. A un stade plus tardif, la cellule entière se colore en masse.

Les *dentrites* se gonflent et deviennent tortueux. Les altérations de la névroglie et des vaisseaux sont très discrètes.

Les *racines nerveuses* peuvent rester intactes ou présenter une démyélinisation de la gaine. DENNY-BROWN, GARCIN et LAPRESLE, décrivent des lacunes claires au niveau des étranglements annulaires de RANVIER.

Les ganglions postérieurs.

Les ganglions postérieurs rachidiens ne sont pas exempts de lésions. Les cellules deviennent arrondies, homogénéisées, les éléments tigrés se fusionnent à la périphérie. Souvent le cytoplasme est vacuolisé (DENNY-BROWN et SCIARRA, MARCHAND et DE AJURIAGUERRA).

Les ganglions sympathiques

Les cellules des ganglions sympathiques comportent une pigmentation lipoïdique importante, une chromatolyse, une

vacuolisation du cytoplasme et des cellules rondes en amas. Ce fait est à rattacher à la pathogénie des crises douloureuses abdominales.

Les hémisphères cérébraux

Au niveau des hémisphères cérébraux, il est classique de considérer les lésions comme discrètes. Leur localisation varie avec les auteurs.

LOEFFLER décrit une hyperémie, EICHLER, un léger œdème surtout pie-mérien. Les cellules ganglionnaires corticales ont une chromatolyse diffuse, le noyau est rejeté à la périphérie, parfois la substance chromophile se fusionne en une masse homogène (COURCOUX et LHERMITTE, BAKER et WATSON, MARCHAND et De AJURIAGUERRA).

LHERMITTE situe ces lésions dans les circonvolutions Rolandiques, EICHLER au niveau de la deuxième couche, BAKER et WATSON dans les ganglions basaux. Sauf rares exceptions, le tissu glial n'est pas lésé. De nombreux auteurs ont décrit des amas de pigments périvasculaires à l'intérieur de la substance blanche et des plexus choroïdes (MASON).

BAKER et WATSON, DENNY-BROWN et SCIARRA notent, dans la substance blanche des hémisphères, des zones discrètes de démyélinisation périvasculaire sans altération des cylindraxes.

Le tronc cérébral et le cervelet

Le tronc cérébral et le cervelet ont des lésions semblables à celles des cellules des cornes antérieures. PALMER, MARCHAND et De AJURIAGUERRA notent une atrophie aiguë des cellules de PURKINJE, une altération profonde des noyaux dentelés, avec vacuolisation du cytoplasme. DENNY-BROWN et SCIARRA, BAKER et WATSON, notent des lésions des noyaux moteurs et une gliose discrète du plancher du quatrième ventricule.

A côté du système nerveux, d'autres organes sont également lésés.

Le foie

Considéré actuellement comme le lieu probable de formation des porphyrines propres aux formes autres que la

maladie de GUNTHER, le foie retient particulièrement l'attention. Les cellules hépatiques présentent une cytolyse avec une dégénérescence graisseuse. Les cellules de KUPPFER sont gonflées et ont une surcharge pigmentaire de double nature. Un pigment donne la réaction du Bleu de Prusse, l'autre ne réagit pas à la réaction du fer.

Le rein

Le rein est également souvent altéré. Les cellules tubulaires et endothéliales des anses capillaires ont un dépôt pigmentaire.

La rate

Au niveau de la rate existent une hémosidérose et des modifications réticulaires.

Les vaisseaux

Les lésions vasculaires comportent une sclérose des petits vaisseaux et une infiltration des parois pouvant donner des images de thrombose artérielle. WALDENSTROM a retrouvé au niveau du rein deux cas d'artérite nécrotique et a décrit une périartérite noueuse associée à une porphyrie.

Les muscles

Au niveau des muscles, BAKER et WATSON remarquent une perte de la striation, MARCHAND et De AJURIAGUERRA une tuméfaction trouble de nombreuses fibres. PALMER, en plus de l'effacement de la striation transversale des fibres du cœur, note une dégénérescence des fibres du myocarde avec hémorragie et infiltration des cellules interstitielles.

Les glandes endocrines

Des lésions des glandes endocrines, vraisemblablement concomitantes avec l'affection ont été signalées. Ce sont des modifications des surrénales, des îlots de Langerhans du pancréas, un adénome de la thyroïde, une distension des vésicules de l'hypophyse, des kystes de l'ovaire.

La peau

Les lésions dermatologiques ont été décrites par BOLGERT : il s'agit d'un décollement épidermique, avec un aspect désertique de la lumière et une festonnisation du plancher.

II. — A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS

Des prélèvements d'organes furent pratiqués chez deux de nos malades décédées au cours d'une crise de porphyrie aiguë (obs. n^{os} 2 et 3).

Nous devons à la très grande obligeance de notre Maître M. le Professeur RISER, l'interprétation des coupes anatomiques.

a) Dans la PREMIÈRE OBSERVATION (1713), au niveau du sciatique, les préparations au LOYEZ montrent l'intégrité des faisceaux centraux des tubes nerveux. Les faisceaux superficiels sont caractérisés par une démyélinisation à peu près complète. Une prolifération importante de tissu conjonctif dissocie les faisceaux périphériques. Les préparations au MASSON révèlent une intense réaction des cellules conjonctives jeunes et des zones d'infiltration lympho-plasmocytaire entre les fascicules nerveux. De temps en temps, des amas lymphocytaires sont retrouvés en dehors des vaisseaux. Quelques parois artérielles sont très infiltrées.

Au niveau des *cornes antérieures de la moelle*, sur les préparations au LOYEZ et au BIELCHOWSKI, une cellule sur dix environ est entièrement détruite. Certains éléments sont normaux, d'autres présentent des corps de NISSL ténus, très fragmentés, poussiéreux. La névroglie est intacte. Une *démyélinisation marginale* modérée existe au niveau des *cordons*.

Les *racines antérieures et postérieures* sont très fortement démyélinisées dans leur portion extra-médullaire. Les gaines de myéline sont gonflées et très désintégrées. Les fibrilles nerveuses des cylindraxes sont normales. Dès leur rentrée dans la moelle les racines sont remyélinisées.

Les *reins* sont le siège d'importantes lésions, surtout au niveau des tubes et des anses. Les tubes normaux sont rares.

Tous les autres ont une désintégration importante avec nécrose et hyalinisation. Les glomérules et les vaisseaux périglomérulaires sont caractérisés par un état conjonctif.

Le foie (MASSON) montre de très grosses lésions. Le tissu hépatique est à peine reconnaissable.

L'hypophyse, dont le lobe postérieur est normal, présente des modifications structurales au niveau du lobe antérieur. A ce niveau, les éléments acidophiles prédominent amplement. La moitié environ des cellules a un noyau hyperchromatique.

Les éléments basophiles habituels n'ont aucune particularité pathologique. Les éléments chromophobes s'intriquent parmi les cellules acidophiles ou donnent quelques plages isolées ou groupées.

On note l'abondance de noyaux moyennement volumineux, complètement isolés, sans le moindre protoplasma les environnant. Certains groupements cellulaires sont formés d'éléments chromophobes avec protoplasma abondant et un noyau très volumineux, quatre à cinq fois plus grand que celui des cellules moyennes.

L'artère basilaire se caractérise par une absence d'endartérite, avec remaniement de la média. Les fibres musculaires sont rares, très atteintes, réduites au noyau. Une énorme réaction scléreuse avec collagène dense, ancien, existe au niveau de l'adventice. Aucune infiltration lymphocytaire, ou dégénérescence hyaline est à signaler.

b) Dans la DEUXIÈME OBSERVATION (1619), les fibres nerveuses du *sciatique* ont une gaine de myéline très notablement épaissie, avec fragmentation en amas. Une hyperplasie conjonctive et un infiltrat lymphocytaire dissocient également les tubes nerveux.

Les *cellules des cornes antérieures* de la moelle sont atteintes dans une proportion de 50 à 60 % dans la préparation au SOUDAN. Certaines cellules sont ballonnées, d'autres ont le noyau rejeté à la périphérie, d'autres ont un corps de NISSL tenu. Tous les intermédiaires sont retrouvés entre les éléments normaux et pathologiques.

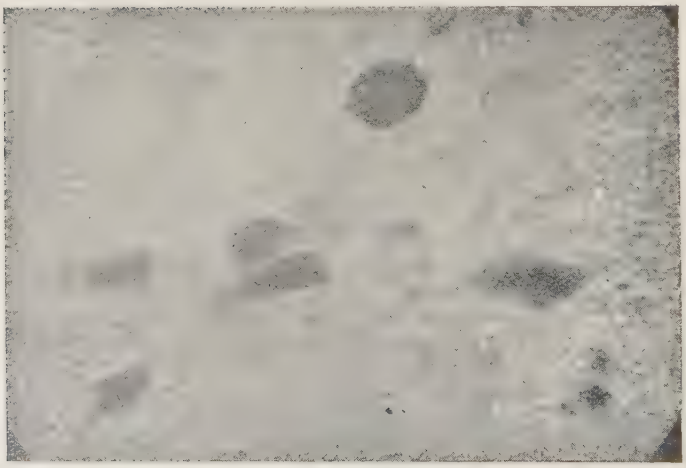
Les faisceaux postérieurs de GOLL et BURDACH présentent une *démyélinisation marginale notable*. Beaucoup de

racines antérieures (LOYEZ) sont très démyélinisées dans la portion qui va de la corne à la périphérie de la moelle.

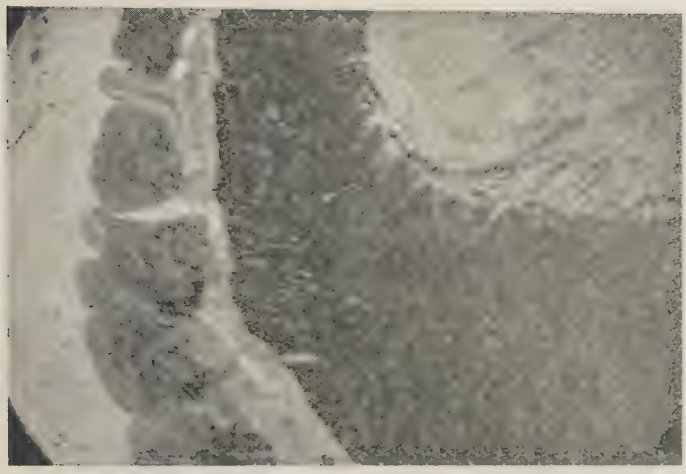
Les *racines postérieures* (LOYEZ) ont également des lésions extra et juxta médullaires. La préparation au BIELCHOWSKI montre au niveau de certaines racines motrices et des faisceaux postérieurs de GOLL et BURDACH un épaississement de quelques cylindraxes.

Ainsi le tableau anatomo-pathologique des porphyries n'apparaît pas comme une atteinte spécifique du trouble du métabolisme des porphyrines, mais comme une « méningopolioencéphalomyélite diffuse et toxique » (SCHWARZ et MOULTON).

Sciatique : LOYEZ - N° 1713
Faisceaux nerveux périphériques
dissociés par la prolifération conjonctive.



Moelle : N° 1713
Altération des cellules ganglionnaires.



Moelle : LOYEZ - N° 1713
Démyélinisation des racines antérieures.

Moelle : LOYEZ - N° 1619
Démyélinisation marginale.

Considérations physiopathologiques et discussion

Les causes intimes de la déviation du métabolisme des pyrrols constituent un vrai mystère. L'apparition des porphyrines et du porphobilinogène dans les urines traduit une lésion biochimique très complexe et spécifique.

Des constatations cliniques recueillies dans la littérature et dans nos observations, il ressort qu'une pigmenturie accompagne toujours les crises. Très rarement, l'émission des pigments urinaires dans ce cas s'est avérée nulle (WALDENSTROM).

La quantité de porphyrines n'est pas proportionnelle à l'intensité des signes cliniques. Les porphyrines peuvent exister en dehors des paroxysmes sans aucune autre manifestation. Leur taux peut d'ailleurs varier en fonction du régime (WALDENSTROM et VAHLQUIST) ou du froid (CARROT).

Le malade de notre observation n° 9 a en permanence une coloration très foncée de ses urines, sans exacerbation des signes cliniques.

Les porphyries latentes justifent également de telles constatations. En provoquant artificiellement l'augmentation du taux des porphyrines, après un bain de pieds froid chez trois de nos sujets atteints de forme latente, aucune traduction pathologique s'extériorise. Toutes les expériences tentées par injection de porphyrine ont été incapables de réaliser une porphyrie. Tout au plus, il semble que l'uroporphyrine I ait un effet photosensibilisant.

DENNY-BROWN et SCIARRA établissent une analogie entre les caractères anatomo-pathologiques des porphyries et

ceux d'une ischémie expérimentale du système nerveux. Ils songent à un trouble angiospastique au niveau des vasa nervorum. Cette théorie ne peut expliquer les paroxysmes et leur réversibilité totale.

L'hypothèse d'une perturbation fonctionnelle du type enzymatique devient de plus en plus séduisante. Nous avons déjà signalé le rôle des dérivés pyrroliques dans les processus d'oxydo-réduction.

— La porphyrie expérimentale, s'accompagnant d'une diminution de l'excrétion de *l'acide urique*, a amené à considérer un trouble associé du métabolisme des purines. L'acide delta amino-lévulinique étant le précurseur commun des porphyrines et des purines, un blocage entraînerait la réduction de la formation des purines, servant à l'élaboration de nombreux coenzymes.

— Les derniers travaux de PETERS montrent l'élimination importante *d'oligo-éléments* tels que le *zinc* et le *cuivre* sous forme de complexes métallo-porphyriques. Ainsi, la porphyrinurie serait la traduction d'une réaction de défense de l'organisme contre un apport excessif de cations métalliques, entraînant le blocage des facultés chélatrices naturelles. Les porphyrines joueraient le rôle d'agents chélateurs destinés à lever ce blocage. Elles permettraient le fonctionnement normal des systèmes métallo-enzymatiques.

Quelle que soit l'hypothèse, les troubles psychiatriques ne sont pas spécifiques de l'affection. Le malade réagit avec sa personnalité propre qui, nous l'avons déjà souligné, est souvent très fragilisée. Les symptômes psychiatriques sont d'autant moins riches que cette personnalité de base est pauvre. Nos trois sujets atteints de maladie de STEINERT et d'oligophrénie le prouvent.

Nous ne pouvons déterminer l'influence de ce trouble latent du métabolisme des pyrrols sur le fond mental. Personne n'a jamais pu l'étudier. Dans la mesure où il pourrait expliquer la fréquence des troubles neuro-végétatifs chez ces malades, il est difficile de l'en rendre indépendant.

D'autre part, une étonnante subordination semble exister entre l'aspect clinique et la viciation du métabolisme. Les troubles psychiques et la porphyrinurie apparaissent et rétrocèdent grossièrement de pair. Enfin, le rôle des émotions dans le déclenchement des crises et le fait que des symptômes répondant à la suggestion ne sont pas nécessairement

d'ordre psychologique (HIRSCH) permet d'envisager la possibilité de relations psychosomatiques étroites.

Il paraît de plus en plus que la personnalité de base si spéciale par sa fragilité, puise son aptitude à imiter les autres troubles dans cette coexistence de la viciation du métabolisme des pyrrols.

Ainsi, par un extraordinaire hasard, une coloration anormale des urines est venue révéler un trouble métabolique complexe entraînant un profond état pathologique.

Il se peut que d'autres lésions biochimiques, jusqu'ici cachées, existent également dans un grand nombre de syndromes psychiatriques. Ce point assure aux recherches qui seront entreprises sur les porphyries une opportunité pour une meilleure compréhension de la psychopathologie générale.

Traitement

L'étiologie et la pathogénie restant toujours inconnues, la thérapeutique fut laissée à l'imagination de chacun et donne des résultats fort décevants.

— Le domaine de la prophylaxie est le mieux réglementé. Ainsi, il est déconseillé de faire prendre des barbituriques, des hypnotiques, des sulfamides, du pyramidon, du chloroforme, de la quinine, des dérivés mercuriels, de la progestérone. De même l'alcool doit être proscrit.

— Les bases d'un régime sont très mal établies.

— Les thérapeutiques vitaminiques portent sur l'emploi de l'amide nicotinique en raison de certaines analogies avec la pellagre (BRETON), la vitamine PP (WOLINETZ) et l'acide folique.

L'utilisation des hormones ACTH (GOLDBERG) ou cortisone (OLSON) est loin d'être une panacée et le résultat est imprévisible. Certains auteurs la justifiaient en expliquant l'asthénie par une insuffisance fonctionnelle des surrénales. Le 4560 RP a été souvent utilisé sans grand succès (DURAN, COULONJOU), ainsi que la prostigmine (GORDIN).

D'autres malades ont été traités par électrochocs (BECKER) ou exsanguino-transfusion (DEPARIS). Dans les cas où apparaît une paralysie respiratoire, les méthodes modernes de respiration artificielle par voie endotrachéale donnent parfois une amélioration.

Les derniers travaux américains portant sur l'emploi des *chélateurs* semblent voués à un réel succès. PETERS a pu rapporter une série de cas où le BAL et l'EDTA ont une influence incontestable. DEGOS lors de la séance de Derma-

tologie de Toulouse (mars 1961) a signalé le rôle heureux de la *méthionine* (2 grammes par jour).

Enfin chez ces malades, il ne faudra jamais perdre de vue l'importance de la rééducation, des massages (obs. n° 3) de la mécanothérapie. Le malade devra être autant que possible à l'abri des émotions. Il importe avant tout au praticien de contribuer à créer une atmosphère calme et détendue, de rassurer et de réconforter ces individus si émotifs et anxieux. La psychothérapie devra jouer un rôle important. L'emploi des placébos est ici indiqué.

Conclusion

La forme cutanée tardive ne comporte aucune manifestation nerveuse autre que celle due à la coexistence fréquente d'une imprégnation éthylique.

La symptomatologie neuro-psychiatrique des autres formes est très variée et non spécifique de l'affection. Il apparaît de plus en plus, que le trouble du métabolisme des pyrrols s'extériorise vers 35 ans sur un terrain constitutionnel particulier. Chaque malade réagit avec l'expression propre de sa personnalité fragilisée, souvent à la limite de la normale. Ainsi s'expliquent les caractères de la symptomatologie qui peuvent être considérés sous deux aspects :

— *une composante névrotique* antérieure aux troubles revêtant fréquemment une allure hystériforme ;

— *un tableau psychotique* dès que les lésions organiques du cerveau sont venues obscurcir plus ou moins les troubles caractériels sous-jacents.

En dehors des crises, l'évolution traîne parfois pour évoquer un faux aspect de chronicité ; en fait, les manifestations psychiatriques régressent entièrement.

Par ailleurs, la subordination entre le psychisme et les troubles du métabolisme se révèle si étroite, qu'elle permet d'envisager entre eux la possibilité de relations psychosomatiques.

Ainsi, au cours des porphyries, les troubles psychiatriques s'expliquent de plus en plus, par la concomitance de la viciation du métabolisme des pyrrols. Une étude plus approfondie permettra un jour une meilleure compréhension de la physiopathologie de nombreux troubles psychiatriques et apportera un sérieux appoint thérapeutique.

Vu : Le Président de Thèse,
M. RISER.

Vu : Le Doyen
G. LAZORTHES.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,

Toulouse, le 29 mai 1961.
DOTTIN.

Bibliographie

ALAJOUANINE (P.), CASTAIGNE, GAJDOS (A.) et LEPERCQ (G.). — Un cas de porphyrie idiopathique avec paralysie. *Rev. Neuro.* 82, 281-284, 1950.

AVERY. — Porphyria in relation to nervous and mental disease. *Dis. Nerv. System*, 6, 217-221, 1945.

BAUMSTARK. — Cité d'après NESBITT.

BAKER et WATSON (C. J.). — The central nervous system in porphyria. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 4, 68-76, 1945.

BARKER (L. F.) and ESTES (W. L.). — Family hematoporphyrinuria and its Association with Chronic Gastroduodenal Dilation, Peculiar Fits, and Acute Polyneuritis. *J.A.M.A.*, 59, 718-719, 1912.

BECKER (I. M.). — The neuropsychiatric manifestations of porphyria : associated psychiatric syndromes treated with electroshock. *Proc. Staff. Meet. Mayo.* 26, 401-406, 1941.

BENARD (H.), GAJDOS (A.), M^me^ GAJDOS TOROK (M.) et M^lle^ TISSIER. — La physiologie des porphyrines chez l'homme. *Sem. Hôp.*, 4, 3858-3867, 1950.

BENARD (H.), GAJDOS (A.), GAJDOS TOROK (M.). — Porphyries, étude clinique et biochimique, 1958. Baillères et Fils, éditeurs.

BOLGERT (M.), CANIVET (J.), LE SOURD (M.). — La porphyrie cutanée de l'adulte. *S.H.P.*, 32, 1587-1608, 1953.

BONDUELLE, SIGWALD, DEBUIRE, PIOT. — Les manifestations neurologiques de la porphyrie aiguë. A propos de 4 obs. *Rev. Neurol.*, 82, 4, 233-244, 1950.

BONDUELLE, LONJUMEAU, TRAVERSE, BLAMOUTIER. — Manifestations cliniques de la porphyrie aiguë. *Sem. Méd.*, 2 janvier 1952.

BONDUELLE, BOUYGUES, PUECH. — Remarques cliniques et pronostiques sur les manifestations neurologiques de la porphyrie aiguë. *Presse Médicale*, 65, n° 10, 199-202, 1957.

BOSTROEM (A.). — Uber toxish bedingte aufsteigende Lähmung mit Hamatoporphyrie Zugleich Beiträge Zur Auffassung der Landryshen Paralyse. *Ztschr ges Neurol. Psychiat.* 56, 181-212, 1920.

BOULIN (R.), GARCIN (R.), NEPVEUX et ORTOLAN. — Porphyrinurie primitive à forme paralytique. *Presse Médicale*, 45, 1755-1760, 1937.

BOULIN (R.), JUSTIN BESANCON (L.), NEPVEUX (F.) et GEOFFROY (Y.). — *Bulletin et Mémoire de la Société des Hôpitaux de Paris*, 474, 1939.

BOUDIN (G.) et PEPIN (B.). — Porphyrie idiopathique à forme psychique. *B. M. Soc. méd. Hôp. Paris*, 75, n°s 12, 13, 416-419, 1959.

BRASSEUR. — Thèse Paris. Epidermolyse bulleuse polydysplasique, 1958.

BRETON. — Porphyrinurie spontanée idiopathique avec quadriplégie. Guérison par l'association amide nicotinique, vit. B. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 60, 66, 67, 1944.

BROWN (D.) et SCIARRA (D.). — Changes in the nervous system in acute porphyria. *Brain*, 68, 1-16, 1945.

CALVY (Gl.). — The clinical significance of acute porphyria. *Am. J. Gastroentérol*, 25, 266-271, 1956.

CAMPBELL (K.). — Case of Haematorporphyrinuria. *J. Ment. sc.*, 44, 305-313, 1898.

CARROT. — Porphyries à forme de polynévrite de type saturnin. *Rev. Neur.*, 82, 270-273, 1950.

CHRISTODOULOS (M.). — La porphyrie intermittente familiale avec troubles nerveux. Thèse Genève, 1954.

CLARK (E. E.) and LAWRENCE (H. E.). — Acute porphyria. *J. Nerv. and Ment. Dis.*, 108, 502-506, 1948.

COPEMAN. — Cité d'après GARCIN et LAPRESLE.

COULONJOU (R.), POUDEROUX (J.) et DEROUET (E.). — Action favorable du 4560 RP. *Rev. Neuro.*, 88, 122, 1953.

COURCOUX, LHERMITTE et BOULANGER-PILET. — *Presse Méd.*, 37, 1609-1613, 1929. La paralysie extenso-progressive hématoporphyrine.

CROSS (T. N.). — Porphyria a deceptive syndrome. *Am. J. Psychiat.*, 112, 1010-1014, 1956.

DAVIES (D.). — Acute porphyria and associate electrolyte changes. *Brit. Med.*, 846-848, 1949.

DEPARIS, CANIVET, DAUSSET, ROSSIGNOL. — Porphyrie aiguë traitée par exsanguino-transfusion. *Presse Méd.*, 42, 1951.

DURAN (P.), VAILHE (J.), JUDEAU (P. et al.). — Altérations importantes du tracé électroencéphalographique dans un cas de porphyrie aiguë traité par la chlorpromazine. *Rev. Neurol.*, 7, 8 et 9 juin 1955, 92, n° 6, 624-627.

DURET-COSYNS (S.) et DURET. — Etude psychiatrique de la porphyrie essentielle. *Ann. méd. psychol.*, juin 1955, 2, n° 1, 121.

DURET-COSYNS (S.) et DURET (R. L.). — Etude psychiatrique de la porphyrie essentielle. *Ann. méd. psychol.*, juil. 1959, 2, n° 2, 193-212.

EICHLER (P.). — Zur Kenntis der akuten genuinen Hämaporphyria. *Zeitschrift für diegesamte Neurologie und Psychiatrie*, 191, 363-379, 1933.

EILENBERG (M. D.) et SCOBIE (B. A.). — Incapacité neuropsychiatrique prolongée et cardiomyopathie dans une porphyrie intermittente aiguë. *Brit. Med. J.*, 19 mars 1960, n° 5176, 858-859.

FERRAT-MARTON. — Zwei Fälle von Erre gungsfällen bei akuten Porphyrie. *Schweizenische Medizinische Wochenschrift*, 44, n° 19, 1209-1211, 1938.

FISHER (H.). — Die chemie des pyrrols Akad. *Verlagsgesellschaft*, Leipzig, 1937.

FREEMANN (J. G.) and KOLB (L. C.). — Acute intermittent porphyria associated psychiatric syndromes treated with electroshock. *Proc. Staff Meet. Mayo*, 26, 401-406, 1951.

GARCIN (R.) et LAPRESLE (J.). — Manifestations nerveuses des porphyries. *Semaine Hôpitaux*, 26, 3405-3423, 1950.

GARROD (A. E.). — Cité d'après LAPRESLE.

GOLDBERG (A.), CAMERON, MAC DONALD (A.), RIMINGTON (C.), — Acute porphyria. Experimental treatment with ACTH. *Brit. Med. J.*, 2, 1174, 1952.

GORDIN (R.). — Prostigmine in acute porphyria. *Nord med.*, 37, 480, 1948.

GUNTHER (H.). — *DTSCH. Arch. Klin. Med.*, 105, 1911.

CUNTHER (H.). — *Ergeb allg Path. Anat.*, 20, 608, 1922.

HIERONS (R.). — Changes in the nervous system in acute porphyria. *Brain*, 80, 176-192, 1957.

HIJMANS VAN DEN BERGH (A. A.), DELLAERT (R.), GROTEPASS (W.), NYSSEN (R.) et LUDO VAN BOGAERT. — *Annales de Médecine*, 42, 510-526, 1937.

HIJMANS VAN DEN BERGH (A. A.) et GROTEPASS (W.). — Porphyrinemie ohme Porphyrinurie. *Klinische Wochenschrift*, 12, 586-589, 1933.

HIRSCH (S.). — Un cas intéressant de porphyrie. *Am. J. Psychiat.* Mars 1955, 111, n° 9, 703.

HOAGLAND (P. I.). — Acute Porphyria. Report of 2 cases with neurologie manifestations, proc. *Staff Mat. Mayo. Clin.*, 17, 273-280, 1942.

HOPPER-SEYLER (F.). — Cité d'après NESBITT.

HURON (R.), RUFFIE (J.). — Les méthodes en génétique générale et en génétique humaine, 428. Masson, 1959.

KEZDI (Paul). — Neurogenic hypertension in man in porphyria. *Archives of internal medicine*, n° 94, 122 à 129, 1954.

LAPRESLE (J.). — La porphyrie aiguë intermittente. Thèse de Paris, 1950. Librairie Arnette.

LASSERRE (R.). — Une maladie non exceptionnelle : la porphyrie. *Rev. Méd. Suisse*, 77 (12), 919-928, 1957.

LEMERE (F.). — The treatment of psychiatric complication of porphyria with electroshock. *Am. J. Psychiat.*, 111, 41-42, 1954.

LEVIT. — Progesterone induced porphyria. *Am. J. of Med.*, 1957, 22, n° 5, 831.

LEVY (S.), PERRY (H. A.). — Psychosis with hemato porphyrinuria. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 61, 699-704, 1949.

LOUIS (V.). — *Archi. Suisses Neuro Psych.*, 52, 1, 1943, 16.
Archi. Suisses Neuro Psych., 52, 2, 1943, 228.

LYONS (H. A.). — Acute porphyria with spinal fluid changes. *Ann. Int. méd.*, 33, 711-717, 1950.

MARCHAND (D.) et de AJURIAGUERRA (J.). — Porphyrie post emotionnelle, exophtalmie, syndrome parétique extensif avec troubles psychiques. *Encéphale*, 28, 113-130, 1949.

MARKOVITZ (M.). — Acute intermittent porphyria : a report of five cases and review of the litterature. *Ann. Int. Med.*, 41, 1170-1188, 1954.

MARTIN (W. J.) et HECK (F. J.). — Porphyrines et porphyrie : revue de 81 cas. *Am. J. Med.*, fév. 1956, 20, n° 2, 239-250.

MASON (V. R.), COURVILLE (C.) et ZISKIND (E.). — The porphyrins in human disease. *Medecine*, 12, 355-439, 1953.

MELKERSON (E.). — Un cas de porphyrie aiguë spontanée avec symptômes nerveux et une brève revue de la question des porphyries. *Acta Medica Scandinavica*, 63, 153-173, 1927.

MEYER. — Acute porphyria and pregnancy. *Obst. and Gyn.*, 1954, T. 3, Vol. 2, p. 214.

MICHELI (F.) et DOMINICI (G.). — Porifiria familiare con sintomi polinevritici. *Minerva medica*, 21, vol. 2, 469-476 et 505-519, 1930.

MOLLER PERSSON. — Cités d'après GARCIN et LAPRESLE.

MORSIER (G. de) et LASSERRE (R.). — Porphyrie aiguë intermittente familiale avec troubles nerveux et mentaux, crises épileptiformes et opisthotoniques. *Encéphale*, 1957, 46, n° 3, 233-244.

NAEF (R. W.), BERRY (R. G.) and SCHLEZINGER (V.). — Neurological aspects of porphyria A.M.A. *Arch. Neurol. et Psychiat.*, 78, 481-482, 1957.

NESBITT (S.) et WATKINS (Ch.). — Acute porphyria. *The American. Journal of the Medical Sciences*, 203, 74-83, 1942.

NESBITT (S.). — Acute porphyria. *The Journal of the Medical Association*, 124, 286-294, 1944.

OLMSTEAD (E. G.). — The neuropsychiatric aspects of abnormal porphyria metabolism. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 117, 300-309, 1953.

OLSON (O. C.) et STILES (M. H.). — Cortisone therapy in porphyria hepatica, acute intermittent type; a report of unfavorable results. *Ann. Int. Med.*, 41, 357, 1954.

PALMER (H. W.). — A case of acute idiopathic hematoporphyria with acute ascending paralysis. *Ann. of internal Med.*, 13, 1500-1518, 1939-1940.

PAREDES (A.) et JONES (H.). — Psychopathologie de la porphyrie intermittente aiguë : relation de cas. *J. Nerv. Ment. Dis.* Sept. 1959, 129, n° 3, 291-295.

PETERS (H. A.), EICHMAN (pl.), REENSE (H. H.). — Therapy of acute, chronic and mixed hepatic porphyria patients with chelating agents. *Neurology*, 1958, 8, 8, 621-632.

PETRIE (E.). — A case of acute porphyria. *British Medical Journal*, 1948, 1, 926-929.

PFANDLER (U.). — *Journal de génétique humaine*, Genève, vol. 10, décembre 1958, pp. 248-260.

PICHETTE LONG. — Les porphyrinuries. *Union Méd.*, Canada, mai 1955, n° 84.

PLANQUES (J.) et VALDIGUIE (P.). — Porphyrie aiguë idiopathique et néphrite. *Toulouse Médical*, n° 8, sept. 1952, 707-720.

PRICE (J. M.), BROWN (R. R.), PETERS (H. A.). — Tryptophan metabolism in porphyria, schizophrenia and a variety of neurologic diseases. *Neurology*, 1959, 9, 7, 456-467.

PRUNTY (F. T.). — Acute porphyria. Investigations on pathology of porphyrins and identification of excretion of uroporphyrin. *I. Arch. Int. Med.*, 77, 623-642, 1946.

PUECH. — Contribution à l'étude clinique des formes neurologiques de la porphyrie aiguë intermittente. Thèse Paris 1956.

RANKING et PARDINGTON. — 1890. Lancet, 2, 607.

ROGER, PAILLAS(BOUDOURESQUE. — Cités d'après GARCIN et LAPRESLE.

ROOK (A.) et CHAMPION (R. H.). — Porphyria cutanea tarda and diabetes. *Brit. Med. J.*, p. 860.

ROTH (N.). — The neuropsychiatric aspects of porphyria. *Psychosomatic Medicine*, 7, 291-301, 1945.

ROTH (N.), FRIEDMAN (I.) et TOMSICH (R.). — Nouvelles observations sur la porphyrie; étude suivie d'un cas. *J. Nerv. Ment. Dis.*, sept. 1959, 129, n° 3, 296-301.

ROTHMAN (P. E.). — Hematoporphyrinuria. Report of 2 cases. *Am. J. Dis. child*, 32, 219-225, 1926.

SCHERRER. — Cité d'après NESBITT.

SCHMID (R.). — Observations concernant l'apparition de cas de porphyrie cutanée en Turquie. *Press. Méd.*, 1961, 69, n° 10, p. 445.

SCHNECK (J. M.). — Porphyria. Neuropsychiatric aspects in the case of a Negro. *J. Nerv. et Ment. Dis.*, 104, 432-437, 1946.

SCHRUMPF (A.). — Porphyria improved after treatment with B.A.L. *Acta Med. Scand.*, 145, 338, 1953.

SCHWARZ (G. A.) et MOULTON, JAL. — Porphyrie. *Arch. Int. Méd.*, août 1954, 94, n° 2, 221-247, 14 fig.

SHEMIN (D.). — The succinate. Glycine cycle. The role of delta aminolevulinic acid in porphyrin synthesis. *Ciba foundation Symposium London Churchill*, 1955.

SIGWALD, BONDUELLE, PIOT. — Un cas de porphyrie aiguë avec manifestations méningées. *Soc. Fr. Neuro.*, 30 mars 1950.

STOCKWIS. — Cité d'après NESBITT.

THIELE. — Cité d'après GARCIN et LAPRESLE.

TOURAINE (A.). — L'hérédité en médecine. *Porphyries*, p. 241.
TROSTDORF (E.). — Manifestations thalamo-végétatives dans la porphyrie aiguë. *Deutsche-Zschr. Nerveub.*, juin 1953, 170, n° 2, 130-159.
TURNER (W. J.). — Studies on Porphyria III. *Arch. Int. Med.*, 61, 762-773, 1938.
TURNER (W. J.) et OBERMAYER (M. E.). — Studies on porphyria II. *Arch. of Dermat. and Syphilology*, 37, 549-573, 1938.
VANNOTTI. — *Porphyrins*. Edit. Hilger et Watts, London, 1954.
VICHER (J. S.) et ALDRICH (C. K.). — Acute intermittent porphyria. A case study. *Psychosom. Med.*, 16, 163-168, 1954.
WALDENSTROM (J.). — *Acta Med. Scandinav.*, 83, 281-316, 1934.
WALDENSTROM (J.). — Studien über porphyrie. *Acta Med. Scandinav.* Suppl., 82, 1, 254, 1937.
WALDENSTROM (J.). — Neurological symptoms caused by so called acute porphyria. *Acta psychiat. et neurol.*, 14, 375-379, 1939.
WALDENSTROM (J.). — Studies on the incidence and heredity of acute porphyria in Sweden. *Acta genet*, Basel, 6 (1). Part. 2, 122-131, 1956.
WALDENSTROM (J.). — The porphyrias as inborn errors of metabolism. *Am. J. M.*, 22 (5), 758-773, 1957.
WALDENSTROM et VAHLQUIST (B.). — Studies on the excretion of porphobilinogene in patients with the so called acute porphyria. *Acta Med. Scand.*, 117, 1-14, 1944.
WOLINETZ et DESVEDAVY. — Porphyrinurie paroxystique à symptomatologie nerveuse. *Ann. Méd. Psycho.* T. 1, n° 5, mai 1959, p. 497.
YEAGER (Cl.). — Polyneuritis. Differenciation of infections polyneuritis (Guillain-Barre Syndrome) and the neuritis of porphyria. *Minnesota Med.*, 30, 166-173, 1947.

Table des matières

Introduction .. 11

PREMIERE PARTIE

Historique .. 13
Aspect biochimique .. 15
Hérédité .. 19
Classification .. 23
Etiologie générale .. 25

FORMES CLINIQUES ET EVOLUTIVES.

— *Formes extraneuro-psychiques :*

Syndromes { digestif .. 27 ; urinaire .. 28 ; associés .. 28

DEUXIEME PARTIE

— *Etude de smanifestations neuro-psychiatriques* .. 31

Observations { Porphyries aiguës intermittentes .... 33 ; Porphyries mixtes .. 41 ; Porphyries cutanées tardives .. 44

Signes neurologiques .. 45

1) Signes moteurs.
2) Troubles sensitifs.
3) Troubles vaso-moteurs et neuro-végétatifs.
4) Participation { médullaire, bulbaire, encéphalique.

Etude psychiatrique .. 49

1) Terrain constitutionnel .. 49
2) Etat psychique précurseur des paroxysmes .. 51
3) Syndromes de la période d'état .. 52
4) Evolution .. 55

Diagnostic différentiel 57
Diagnostic positif 59
Apport anatomo-pathologique 61
1) Revue générale 61
2) A propos de deux observations 65
Considérations physiopathologiques et discussion 71
Traitement 74
CONCLUSION 77
BIBLIOGRAPHIE 79